



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO ESPECIALIZADO EM
SAÚDE OCULAR: OLHO SECO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Duarte Carvalho
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO ESPECIALIZADO EM
SAÚDE OCULAR: OLHO SECO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Duarte Carvalho
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Paulo Mendes Jorge Margarido

fevereiro de 2020

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família. Ao meu pai José e à minha mãe Elisabete pela educação, dedicação e apoio incondicional que me proporcionaram ao longo destes 5 anos, sacrificando-se para me oferecer um futuro melhor. Ao meu irmão João por me mostrar que com esforço e dedicação é possível alcançar sempre os nossos objetivos independentemente dos obstáculos que apareçam, motivando-me sempre a ser o seu exemplo. Aos meus avós, aos meus tios e ao Valentim por me motivarem, acreditarem sempre em mim e serem também essenciais na minha educação.

Ao meu orientador, Professor Paulo Margarido, por todo o apoio e disponibilidade prestada durante realização desta monografia.

A todos os meus amigos que me acompanham desde sempre, e por estarem lá sempre que preciso.

À Catarina, à Daniela, à Jéssica e à Sofia por terem sido as companheiras de todas as horas, pela amizade, compreensão e apoio, por partilharmos momentos únicos, não de sempre mas para sempre. Ao Filipe pela ajuda e disponibilidade nesta etapa.

Aos Serviços Farmacêuticos do hospital São José e à equipa da Farmácia Perdigão, por todos os ensinamentos e por me auxiliarem no meu desenvolvimento profissional.

A todos os professores que ao longo do meu percurso académico transmitiram todos os seus conhecimentos e contribuíram para a minha formação académica.

A todas as pessoas com quem me cruzei durante estes anos e que de qualquer forma cooperaram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional

À AAIUEM e ao NECF-AEIUM, as duas associações que me proporcionaram ensinamentos para a vida, com as quais tanto aprendi e tanto me dediquei, por me mostrarem a real importância do associativismo.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, a casa que me permitiu crescer a todos os níveis, a casa que tenho o maior orgulho em ter pertencido e que levarei comigo para sempre.

Resumo

Os farmacêuticos são o primeiro contacto do utente com um profissional de saúde sempre que têm um problema, pois as farmácias são um local de fácil acesso para toda a população. O papel do farmacêutico assenta numa relação de confiança com os utentes, ajudando-os na procura dos melhores resultados para si, promovendo a sua saúde e bem-estar. O aconselhamento beneficia sempre o utente, concedendo respostas às suas dúvidas e necessidades para melhorar e preservar a sua saúde e qualidade de vida.

A situação atual das farmácias portuguesas está relacionada com as diversas alterações legislativas como é o caso da venda de MNSRM fora das farmácias, as reduções de preços, a liberalização da propriedade das farmácias, a dinamização do mercado de genéricos e o aumento de custos, que levam a uma deterioração da organização financeira destes estabelecimentos, colocando em causa a sustentabilidade das farmácias.

Estima-se que o olho seco seja a doença da superfície ocular mais comum em todo o mundo. Está associada a diversos fatores e é descrita por uma perda da homeostase do filme lacrimal e sucessivos sintomas oculares, como é o caso da hiperosmolaridade e instabilidade do filme lacrimal, da inflamação e danos na superfície ocular. Exibe inúmeros fatores de risco como a idade, o sexo, diferentes medicamentos e comorbilidades e determinados comportamentos adotados pelos indivíduos. O tratamento tem como objetivo primordial tratar os sintomas de acordo com a severidade da doença.

Contudo, o farmacêutico deve possuir um conhecimento em saúde ocular pois tem a responsabilidade decidir e aconselhar sobre a melhor solução para cada indivíduo que o procura, segundo a severidade dos seus sinais e sintomas.

Palavras-Chave: Saúde ocular, olho seco, aconselhamento farmacêutico, farmácia comunitária

Abstract

Pharmacists are the patient first contact with a health professional whenever they have a problem, as pharmacies are an easily accessible place for the all population. The role of the pharmacist is based on a relationship of trust with patients, helping them in the search for the best results for themselves, promoting their health and well-being. Counseling always benefits the patient, providing answers to their doubts and needs to improve and preserve their health and quality of life.

The current situation of Portuguese pharmacies is related to the various legislative changes such as the sale of OTC outside pharmacies, price reductions, the liberalization of pharmacy ownership, the dynamization of the generic market and the increase in costs, which lead to a deterioration in the financial organization of these establishments, compromising the sustainability of pharmacies.

Dry eye is estimated to be the most vulgar ocular surface disease. It is associated with several factors and is described by a loss of tear film homeostasis and successive ocular symptoms, such as hyperosmolarity and tear film instability, inflammation and damage to the ocular surface. It displays numerous risk factors such as age, sex, different medications and comorbidities and certain behaviors adopted by individuals. The main objective of treatment is to treat symptoms according to the severity of the disease.

However, the pharmacist must have knowledge of eye health as he has the responsibility to decide and advise on the best solution for each individual who seeks him, according to the severity of his signs and symptoms.

Keywords: Eye health, dry eye, pharmaceutical advice, community pharmacy

Índice geral

Resumo	1
<i>Abstract</i>	3
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
1. Introdução.....	13
2. Anatomia Ocular.....	15
2.1 Anatomia da superfície ocular.....	15
2.1.1 Córnea.....	16
2.1.2 Conjuntiva	17
2.1.3 Glândulas de Meibomius	18
2.2 Glândulas lacrimais	19
2.3 Pálpebras.....	20
2.4 Disfunção das glândulas de Meibomius	21
2.5 Fisiologia do filme lacrimal.....	22
2.6 Funções do filme lacrimal	25
2.6.1 Função ótica.....	25
2.6.2 Função metabólica ou nutricional.....	25
2.6.3 Função protetora	25
2.6.4 Função antimicrobiana	26
3. Doença do Olho Seco	27
3.1 Definição	27
3.2 Classificação de olho seco segundo a TFOS e a DEWS	28
3.2.1 Classificação etiopatogénica.....	28
3.2.2 Classificação da doença fundamentada na gravidade.....	29
3.3 Fisiopatologia	30

3.4 Prevalência.....	31
3.5 Incidência.....	33
3.6 Fatores de risco	33
3.7 Efeito do clima.....	34
3.8 Causas	35
3.9 Sintomas e sinais	35
4. Diagnóstico e Tratamento.....	37
4.1 Olho seco derivado do tratamento de glaucoma.....	37
4.2 Olho seco derivado da síndrome de fadiga ocular ao computador.....	38
4.3 Diagnóstico	39
4.4 Tratamento.....	41
4.5 Suplementação com lágrima.....	47
4.6 Suplementação rica em ômega 3	50
4.7 Qualidade de vida	51
5. Aconselhamento	53
5.1 Olho seco na farmácia	53
5.2 Farmacêutico como profissional de saúde.....	53
5.3 Aconselhamento farmacêutico.....	54
5.4 Fatores que influenciam o aconselhamento	56
5.5 O papel do farmacêutico na venda cruzada	57
5.6 Venda cruzada de suplementação com lágrimas e outros medicamentos	58
5.7 Desafios atuais da farmácia	59
5.8 Marketing aplicado à farmácia comunitária	60
6. Conclusão	63
7. Referências Bibliográficas.....	65

Índice de figuras

Figura 1. Representação esquemática dos componentes do microambiente da superfície ocular	15
Figura 2. Representação da conjuntiva.....	18
Figura 3. Enquadramento oblíquo da órbita direita.....	20
Figura 4. Representação sagital das pálpebras superior e inferior incluindo as glândulas de Krause e as glândulas de Wolfring	20
Figura 5. Disfunção da Glândula de Meibomius.....	22
Figura 6. Camadas do filme lacrimal	24
Figura 7. Teste de Schirmer.....	41

Índice de tabelas

Tabela 1. Esquema de classificação da severidade da doença do olho seco	30
Tabela 2. Recomendações de tratamento de acordo com o grau de gravidade	46
Tabela 3. Principais lubrificantes oculares disponíveis em Portugal	50
Tabela 4. Benefícios do aconselhamento ao utente	55
Tabela 5. Medicamentos sistémicos que podem causar olho seco	58

Lista de abreviaturas

AH- Ácido Hialurónico

BAK- Cloreto de Benzalcónio (Benzalkonium Chloride)

CCS- Ceratoconjuntivite Seca

DEWS- *International Dry Eye Workshop*

DGM- Disfunção das Glândulas de Meibomius

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EUA- Estados Unidos da América

FasL- *Fas ligand*

IDEW- *Industry Dry Eye Workshop*

IECAs- Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IgA- Imunoglobulina A

MNSRM- Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRM-EF- Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSO- Microambiente da Superfície Ocular

NEI- *National Eye Institute*

NSS- Não Síndrome de Sjogren

OMS- Organização Mundial da Saúde

OSDLA- Olho Seco com Deficiência de Lágrima Aquosa

OSE- Olho Seco Evaporativo

PDL-1- *Programmed Death-Ligand 1*

PEDF- *Pigment epithelium derived factor*

SS- Síndrome de Sjogren

TFBUT- *Fluorescein Tear Break-up Time* (Tempo de Rutura da Lágrima com Fluoresceína)

TFOS- *Tear Film and Ocular Surface Society*

TOFL- Terapia Orientada para o Filme Lacrimal

UFL- Unidade Funcional Lacrimal

VEGF- *Vascular endothelial growth factor*

VIH- Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na qualidade de vida da sociedade estando disponíveis entre 8h até 24h por dia sem compromissos para com os utentes. Constroem relacionamentos com os utentes e as suas famílias que se prolongam durante anos, tendo a possibilidade de os ver regularmente estando estes saudáveis ou doentes, permitindo assim que o seu aconselhamento abranja um grande número de pessoas tendo a oportunidade de promover a saúde todos os dias (Anderson, 2019).

O aconselhamento farmacêutico assenta numa relação de confiança estabelecida entre o farmacêutico e o utente, que tem como objetivo capacitar o utente de modo a orientar o tratamento e a solucionar os problemas para conseguir ter benefícios na sua saúde e qualidade de vida. Existe uma interação e troca de informação entre ambos, sendo que o farmacêutico mantém o foco sempre no utente ajudando-o no modo de utilização dos seus medicamentos, estando sempre disponível para esclarecer e informar o que for pretendido pelo utente. Contudo, é conferido ao farmacêutico um reconhecimento que lhe dá legitimidade para uma relação de confiança promovendo sempre a adesão à terapêutica aos utentes, permitindo que este obtenha um maior grau de conhecimento em relação à sua doença e medicação. O aconselhamento favorece o utente facultando informações sobre os medicamentos prescritos e medicamentos não prescritos, aumentando os efeitos terapêuticos e diminuindo os efeitos adversos resultando não só numa troca de informação mas também num cenário em que o utente se sente confortável para partilhar as suas dúvidas satisfazendo sempre as suas necessidades (Silva, V Emília; Naves, O Janeth; Vidal, 2008).

Devido a diversas alterações jurídico-legais nas farmácias comunitárias, tais como a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) fora das farmácias, a redução de preços, a liberalização da propriedade da farmácia, a dinamização do mercado de genéricos, a possibilidade de as farmácias realizarem descontos conduzem a uma degradação da posição financeira das mesmas. Portanto, para garantir o acesso dos utentes aos medicamentos e a sustentabilidade das farmácias foi necessário mudar o seu modelo de negócio (Dourado, 2017).

São muitas as condições de saúde dos utentes com as quais o farmacêutico trata no seu dia-a-dia, contudo para o âmbito da minha tese foco-me no olho seco. O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular (Eye, 2007) que apresenta como sintomas ardor, fotofobia, sensação de areia, lacrimejo e visão alterada potenciando o dano da

superfície ocular, podendo levar a sintomas ligeiros, transitórios ou persistentes (Ophthalmology, 2009). A sua evolução consiste em duas fases: na primeira fase ocorre a exposição, em indivíduos suscetíveis, onde existem agressões dos tecidos da superfície ocular. Na segunda fase ocorre a instabilidade do filme lacrimal, a diminuição da secreção lacrimal, o aumento da evaporação ou a alteração da composição da lágrima (Arruda & Rocha, 2010). De acordo com o *Internacional Dry Eye Workshop* (DEWS) e *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS), o olho seco é considerado a doença da superfície ocular mais comum em todo o mundo (Stapleton et al., 2017).

A patologia apresenta como fatores de risco a idade avançada, alterações hormonais, alguns grupos de fármacos, deficiência em vitamina A e outras comorbilidades. Está também associada a profissões que requerem a utilização de tecnologias, à exposição ambiental ou até mesmo à posição ergonómica da pessoa enquanto realiza as suas tarefas (Arruda & Rocha, 2010).

O tratamento tem como principal objetivo tratar os sintomas utilizando lágrimas artificiais, sendo que nos casos mais graves são utilizados medicamentos, tais como, antibióticos ou corticosteroides tópicos (Arruda & Rocha, 2010).

Devido ao crescimento da utilização de computadores e ao aumento dos locais de trabalho secos, o número de casos de utentes com olho seco tende a aumentar, sendo então necessário um conhecimento e aconselhamento especializado do farmacêutico. Na maioria das vezes, os utentes utilizam os farmacêuticos como primeiro contacto com um profissional de saúde, existindo a necessidade de um correto aconselhamento para aumentar a adesão e melhorar os resultados terapêuticos (Billington & Edmondson-jones, 2010).

Cada vez mais os utentes procuram o farmacêutico com sinais ou sintomas de olho seco. É de responsabilidade do farmacêutico ter um conhecimento sobre a saúde ocular de modo a poder identificar da melhor forma e fazer um aconselhamento da melhor solução para cada indivíduo em particular. Este trabalho tem como objetivo aprofundar o papel do farmacêutico no diagnóstico diferenciado das alterações na superfície ocular por olho seco e em que situações é necessário referenciar para o médico.

2. Anatomia Ocular

2.1 Anatomia da superfície ocular

A superfície ocular (Figura 1) é um sistema delicado e complexo integrado pela córnea, conjuntiva, glândulas de Meibomius, glândulas lacrimais e rede neuronal que têm como função regular a homeostase da superfície ocular. Existem também outros componentes que ajudam nesta regulação, tais como células imunes, células matriciais, hormonas e até o microbioma, todos estes tecidos, células específicas e pequenas moléculas interagem entre si criando o microambiente da superfície ocular (MSO) (Zhang et al., 2017).

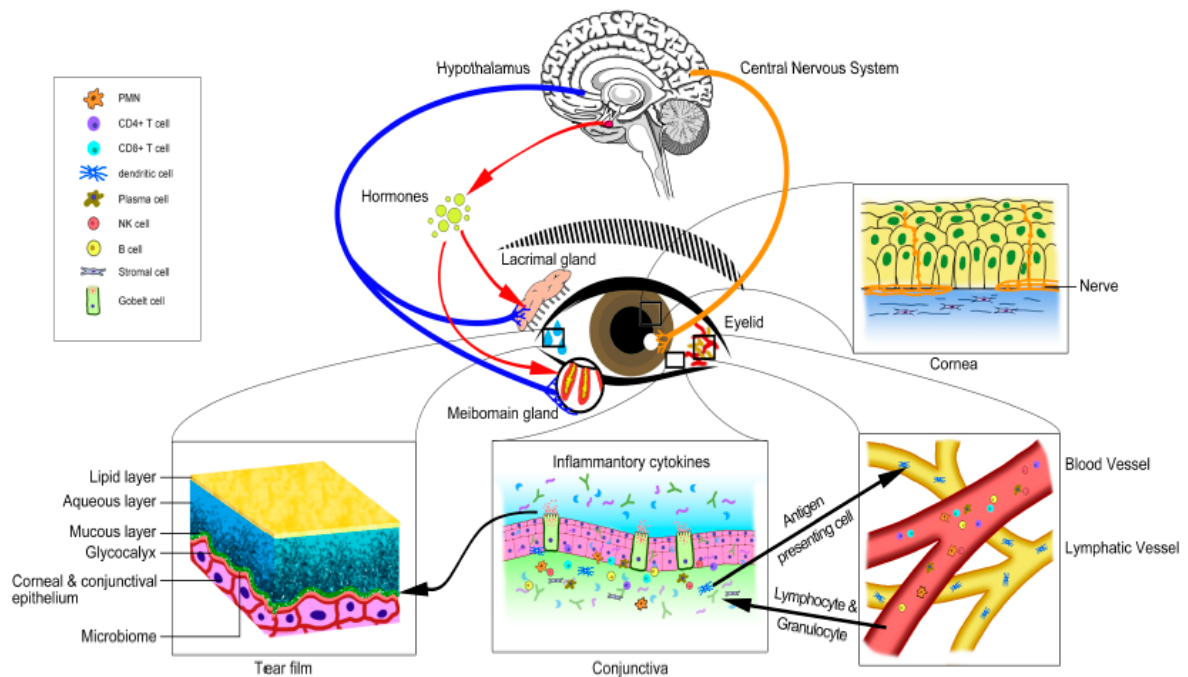


Figura 1. Representação esquemática dos componentes do microambiente da superfície ocular (Zhang et al., 2017)

O filme lacrimal, as células epiteliais da córnea, as células dendríticas e os neuropeptídeos cumprem também um papel importante, pois é-lhe conferida uma imunidade ímpar na superfície ocular (Foulsham et al., 2018).

2.1.1 Córnea

A superfície ocular é protegida pelo epitélio da córnea, este é um epitélio escamoso, estratificado e não queratinizado, muito idêntico à mucosa da cavidade oral e esófago, encontrando-se na face posterior o estroma e o endotélio da córnea. Deste epitélio podemos utilizar as suas células, pois estas ajudam a preservar a hemóstase oferecendo-lhe imunidade e realizando outras funções (Foulsham et al., 2018).

Considera-se representada por um conjunto de fatores imunomoduladores, onde estão englobadas moléculas da superfície celular, como FasL (Morris et al., 2012) e PDL-1 (El-Annan et al., 2010) e secreção de moléculas, como recetores solúveis em VEGF e PEDF (Ferrari et al., 2013).

Os recetores Toll-like encontrados nas células epiteliais da córnea concedem uma identificação de microrganismos patogénicos auxiliando na secreção de péptidos antimicrobianos como a β - defensina humana-1, β - defensina humana- 3 e catelicidina, atribuindo uma ação de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus (Rachel L. Redfern, Rose Y. Reins, 2011).

A córnea executa uma função muito relevante na conservação do equilíbrio do microambiente da superfície ocular. O epitélio da córnea é sujeito regularmente ao ambiente externo, impedindo a entrada de microrganismos prejudiciais através de reduzidas ligações intracelulares. Possui um epitélio excessivamente organizado e estratificado, produz mucinas transmembranares que ajudam na zona do glicocálice. As células epiteliais têm diversos instrumentos de sinalização incluídos na cicatrização de feridas e na libertação de grandes proteínas, entre elas, os fatores de crescimento e as citocinas (Mantelli, Massaro-Giordano, Macchi, Lambiase, & Bonini, 2013). O estroma da córnea tem queratócitos que produzem colagénio e mucopolissacarídeos, e preservam a matriz extracelular. Os queratócitos trocam informação com as células epiteliais através da libertação de ligantes da via de sinalização (Kureshi, Dziasko, Funderburgh, & Daniels, 2015).

A córnea tem terminações nervosas não mielinizadas que produzem impulsos nervosos para a unidade funcional lacrimal. O endotélio da córnea funciona como um limite entre o estroma da córnea e o humor aquoso na camara anterior (Zhang et al., 2017).

2.1.2 Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa de tecido conjuntivo mole que se encontra protegido por um epitélio perseverantemente húmido, esta cria uma barreira defendendo do meio externo. Também liberta uma diversidade de elementos do filme lacrimal e usa antígenos seletivamente para conferir proteção imunológica (Figura 2) (Anthony J. Bron, Evans, & Smith, 2003).

Existem zonas intercelulares entre as células epiteliais da conjuntiva que estão relacionados com a deslocação de água através do epitélio (Anthony J Bron, 2015).

O epitélio conjuntival é formado por dois géneros de células, as células epiteliais e as células caliciformes, que originam da mesma célula tronco conjuntival (Pellegrini et al., 1999).

As células epiteliais da conjuntiva não geram apenas água mas também eletrólitos e mucinas (Dartt, 2002). Estas mucinas compõem o glicocálice superficial da célula essencial para o humedecimento efetuado pelas lágrimas (Argüeso & Gipson, 2001). As células epiteliais possuem canais de água transmembranares associados à circulação de água entre a conjuntiva e a fase aquosa do filme lacrimal (Levin & Verkman, 2004).

As células caliciformes conjuntivais amplificam-se do espaço temporal superior para o espaço nasal inferior do saco conjuntival e libertam a mucina, MUC5AC (Argüeso & Gipson, 2001). As mucinas possuem uma grande aptidão de ligação à água, portanto, modificam as lágrimas aquosas para um gel muco-aquoso que forma grande parte do filme lacrimal e preserva a humidade na superfície ocular (Mantelli & Argüeso, 2008). As mucinas detêm igualmente uma função lubrificante relevante para as deslocações do globo ocular em conexão com as pálpebras (Knop, Korb, Blackie, & Knop, 2012) e características protetoras unindo-se a microrganismos impedindo a seu vínculo ao epitélio (Gordon, Romanowski, & McDermott, 2005).

Na conjuntiva existem, ainda células dendríticas encontram-se em maior abundância na conjuntiva e vai diminuindo à medida que se aproxima da córnea (Mastropasqua et al., 2006).

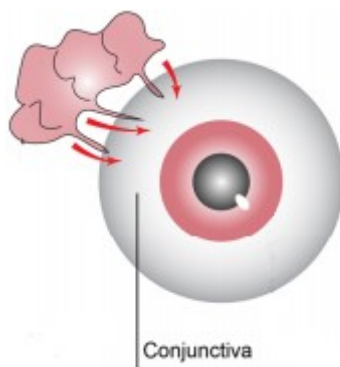


Figura 2. Representação da conjuntiva (adaptado de Lu, Yin, Grant, & Elisseeff, 2017)

2.1.3 Glândulas de Meibomius

As glândulas de Meibomius são glândulas sebáceas que estão localizadas nas pálpebras superiores e nas pálpebras inferiores, ativamente estas glândulas sintetizam e produzem lípidos e proteínas para as margens palpebrais formando a camada mais externa do filme lacrimal (Chan, Chow, Wan, & Yuen, 2019). Os lípidos dispersam-se no filme lacrimal, promovem a sua estabilidade, impedem a sua evaporação e formam uma barreira que previne a sua contaminação. (Hiroto Obata, M.D., 2002).

Contrariamente a outras glândulas sebáceas, as glândulas meibomianas não estão em contacto direto com os folículos pilosos. Cada glândula meibomiana é formada por ácinos secretores que contêm meibócitos, ductulos laterais, um ducto central e um ducto excretor terminal que culmina na margem posterior da pálpebra (Mindy Call, Katy Fischesser, Matthew O. Lunn, 2016).

A origem das células estaminais é ainda desconhecida para esta glândula tal como qual a contribuição funcional relativa das glândulas das pálpebras superior e inferior para o filme lacrimal, sendo que o número e o volume destas é maior na pálpebra superior quando comparado com a pálpebra inferior (Butovich & Ham, 2009).

As glândulas meibomianas são abundantemente innervadas, produzem lípidos polares e apolares através de processos complexos (Butovich & Ham, 2009). Estes são apartados nos ductos por secreção holócrina e a sua libertação para a pálpebra surge sempre que existe a contração muscular normal do movimento da pálpebra. A função destas glândulas é moderada por androgénios, estrogénios, progesterona, ácido retinóico, fatores de crescimento e presumivelmente por neurotransmissores (Sirigu, Sheaf, & Pinto, 1992)

2.2 Glândulas lacrimais

Anatomicamente, temos a glândula lacrimal principal e as glândulas lacrimais acessórias. A glândula lacrimal principal localiza-se no osso frontal dentro da fossa lacrimal. Pode induzir facilmente em erro pois a sua aparência é confundível com uma massa de gordura. Esta é formada por dois lobos, um orbital e outro palpebral, com o corno lateral da aponeurose do elevador a dividir os dois lobos. O tamanho é variável, tendo em média aproximadamente 20 mm de comprimento e 12mm de largura, sendo o lobo orbital maior do que o lobo palpebral (Figura 3) (Obata, 2006).

Idêntica à glândula mamária e glândula salivar, esta é uma glândula exócrina. É considerada uma glândula mucosa modificada porque os ácinos são revestidos por células secretoras colunares que exibem características de células secretoras de muco, mucopolissacarídeos (D. A. Sullivan, 1994).

Os lóbulos da glândula lacrimal são constituídos por numerosos ácinos e ductos intralobulares que drenam para túbulos secretores (Obata, 2006).

Julga-se que a secreção basal das lágrimas é ativada pelo sistema nervoso simpático mas a sua utilidade na lacrimação não é ainda bem conhecida. A hipossecção da glândula é notada em síndromes de disfunção da glândula lacrimal. A estimulação de produção de lágrimas da glândula lacrimal principal ocorre sempre que existe estimulação da superfície ocular (Obata, 2006; D. A. Sullivan, 1994).

As glândulas lacrimais acessórias, igualmente conhecidas por glândulas de Krause e glândulas de Wolfring, estão localizadas no fornix conjuntival superior e em metade do fornix conjuntival inferior (glândulas de Krause) e ao longo da fronteira das duas placas do tarso (glândulas de Wolfring) (Figura 4). Estas retratam cerca de 10% de toda a secreção lacrimal e apesar de serem muito parecidas com a glândula lacrimal principal, são distintas na inervação. Apesar de a maioria da inervação não ser identificada, apresentam uma inervação parassimpática (Obata, 2006; D. A. Sullivan, 1994).

Segundo o autor, a glândula lacrimal principal contribui somente para o lacrimejo reflexo enquanto que as glândulas lacrimais acessórias de Krause e Wolfring cooperam para a secreção basal de lágrimas (D. A. Sullivan, 1994).

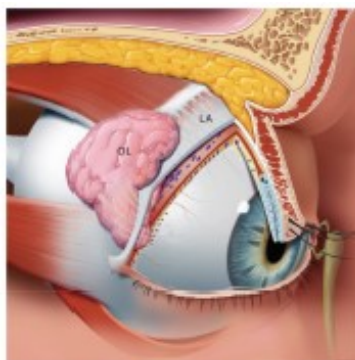


Figura 3. Enquadramento oblíquo da órbita direita. Representação da glândula lacrimal principal dividida pelo corno lateral da aponeurose do elevador (LA) em lobo orbital (OL) e lobo palpebral (Conrady, Joos, & Patel, 2016)

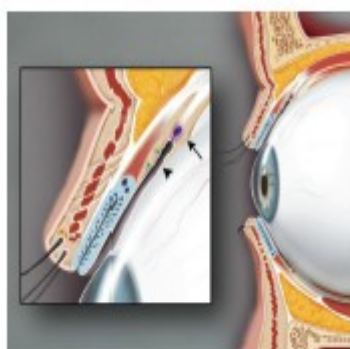


Figura 4. Representação sagital das pálpebras superior e inferior incluindo as glândulas de Krause (seta) e as glândulas de Wolfring (ponta de seta) (Conrady et al., 2016)

2.3 Pálpebras

As pálpebras cooperam como primeiro limite de proteção do olho, detêm uma cobertura mucosa móvel que preenche totalmente a superfície ocular. Para além da proteção física, as pálpebras coadjuvam na repartição homogênea da secreção das glândulas no filme lacrimal, impedindo a evaporação da superfície (Cohen & Weinberg, 2011).

Com diminuição da frequência do pestanejar a densidade da camada lipídica fica mais reduzida, conduzindo a uma progressão da evaporação da camada aquosa (Yap, 1991).

Pestanejares ineficazes e raramente repetidos têm como consequência modificações degenerativas associadas à idade, trauma, paralisia facial, lagofthalmia, proptose ou síndrome das pálpebras flexíveis que atingem firmeza da pálpebra (Chang, Lee, Park, & Baek, 2014). Sempre que existe variação da firmeza da pálpebra é impossível que esta execute tensão muscular sobre as glândulas meibomianas para

secretar o muco, emergindo em disfunção das glândulas de Meibomius e doença do olho seco (Geerling et al., 2011). Esta escassez do pestanejo conduz a um aglomerado de toxinas, microrganismos e corpos estranhos porque a purificação das lágrimas está sujeita à assiduidade do pestanejo em períodos regulares. A repartição homogênea da lágrima na superfície ocular pode ser prejudicada pelo pestanejar defeituoso, originando na diminuição do período de rompimento do filme lacrimal (Chang et al., 2014).

2.4 Disfunção das glândulas de Meibomius

Quando a disfunção das glândulas de Meibomius (DGM) acontece, envolve grande parte das mesmas e é caracterizada por uma irregularidade crónica que ocorre quando o ducto terminal fica obstruído ou quando existem alterações tanto qualitativas como quantitativas da secreção glandular, sendo que estas podem suceder concomitantemente. Tendo como possível resultado a alteração do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação significativa no ponto de vista clínico e uma doença da superfície ocular (Chan et al., 2019).

A DGM é classificada conforme a rentabilidade de secreção da glândula de Meibomius, ou seja, de acordo com a quantidade de secreções da glândula. Em função do nível de secreções, a DGM classifica-se em duas categorias principais, estados de baixa secreção que é qualificado por hiposecreção e obstrução da glândula (Figura 5) e estados de alta secreção que é qualificado por hipersecreção. Das duas principais categorias, a mais frequente é o estado de baixa secreção em virtude de obstrução dos ductos (Priyanka Chhadva, MD, Raquel Goldhardt, MD, and Anat Galor, 2018). Esta obstrução tem como razão habitual a hiperqueratinização epitelial, que leva à acumulação de secreções com inflamação crónica (Gutgesell, Stern, & Ian Hood, 1982).

Além da obstrução da glândula de Meibomius, que surge na baixa secreção, a hiposecreção acontece quando existem complicações com resultado em reduções das secreções por anomalias nas glândulas sem obstrução significativa. Relativamente à hipersecreção, que surge na alta secreção, esta acontece quando existe uma secreção de lípidos com quantidade superior ao habitual na margem da pálpebra, que se observa quando se pressiona o tarso palpebral durante o exame médico (Geerling et al., 2011).



Figura 5. Disfunção da Glândula de Meibomius (Priyanka Chhadva, MD, Raquel Goldhardt, MD, and Anat Galor, 2018)

2.5 Fisiologia do filme lacrimal

A superfície ocular é protegida pelo filme lacrimal que impede a penetração de alguns microrganismos potencialmente patogênicos. A lágrima integra uma enorme diversidade de moléculas antimicrobianas, como lisozima, lactoferrina e lipocalina, que auxiliam na citólise e impossibilitam o desenvolvimento dos tais microrganismos patogênicos (Mcdermott, 2013).

A lágrima é maioritariamente composta pela imunoglobulina A (IgA) que neutraliza toxinas, vírus e bactérias e normaliza a maturação das células dendríticas (Kugadas, Gadjeva, & Hospital, 2016).

A lágrima é um líquido produzido e posteriormente libertado pelas glândulas lacrimais. Este líquido é o que forma o filme lacrimal, apresentando um volume médio perto dos 7 μL , com cerca de 1 μL presente na película lacrimal, 3 μL nos meniscos marginais das pálpebras (1,5 μL em cada uma) e 3 μL nas pálpebras (1,5 μL em cada uma). O fluxo lacrimal médio é aproximadamente de 1 a 2 $\mu\text{L}/\text{min}$, alcançando uma taxa de renovação de 16% do volume total por minuto (Mayorga, 2008).

Em seu redor, o epitélio possui filme lacrimal, estabelecido por três diferentes camadas, uma camada externa lipídica onde as glândulas meibomianas fazem a sua secreção, uma camada média aquosa sendo as secreções produzidas nas glândulas lacrimais principais e acessórias (glândulas de Krause e Wolfring) e uma camada interna de mucina proveniente de células caliciformes da conjuntiva (A. J. Bron & Tiffany, 2004;

Millar & Schuett, 2015). Posteriormente, verificaram que a mucina deriva não só das células caliciformes mas também da glândula lacrimal (Figura 6) (Tsai et al., 2006).

A camada lipídica apresenta uma espessura de 0,1 μm , representando de entre as três camadas, a camada mais fina. Localiza-se na camada anterior do filme lacrimal, ou seja entre a fase aquosa e o exterior da superfície ocular e, como referido anteriormente, tem como origem as glândulas de Meibomius (Mayorga, 2008). Formada por uma mistura de ésteres cerosos, esteróis, colesterol, lípidos polares e ácidos gordos que fundem a uma temperatura ambiente (P. Ewen King-Smith, PhD, Melissa D. Bailey, OD, PhD, and Richard J. Braun, 2013).

Segundo algumas pesquisas a produção nas glândulas meibomianas é certificada direta e parcialmente pelas hormonas androgénicas (Pharma & Biotherapeutics, 2013).

Esta camada é constituída por uma fase externa, mais espessa e apolar, hidrofóbica, responsável pela interação com o exterior da superfície ocular com particularidades anti-evaporativas e uma fase interna, fina e polar, hidrofílica, com cargas positivas e negativas com características surfactantes. A constituição específica da camada resulta das propriedades estruturais da fase polar e da função da barreira na fase apolar (McCulley, Shine, & Smith, 1997).

A camada aquosa é a camada intermediária do filme lacrimal muito fluida e abundante, representa 98% do filme lacrimal e uma espessura de 7 μm , esta camada tem origem na secreção da glândula lacrimal principal e nas glândulas lacrimais acessórias de Krause e Wolfring. Contem uma solução hipotónica, encontrando-se na sua composição as proteínas antibacterianas mencionadas anteriormente como a lisozima e a lactoferrina, albumina, lipocalina, fatores de crescimento, imunoglobulinas A, G, M, E e outras proteínas, glicose, glicogénio, oxigénio, ureia e outros sais orgânicos que contribuem com nutrientes para a córnea (Mayorga, 2008).

Cientistas admitem que existem componentes como citocinas que incluem interleucina-1, fator necrose tumoral, fator crescimento epidérmico e fator de crescimento $\beta 1$ que mantêm a homeostase e promovem a saúde da superfície ocular e mostraram que estes são libertados pela glândula lacrimal (Pharma & Biotherapeutics, 2013)

A camada de mucina é a camada interna do filme lacrimal que forma um estrato fino de glicoproteína muito hidratada em redor do epitélio da córnea e da conjuntiva sobre o glicocálice. A sua espessura não está bem definida e estudos recentes indicam que a camada tem entre 0,6 a 1,0 μm de espessura. A mucina presente nesta camada resulta da secreção de células caliciformes da conjuntiva e é formada por glicoproteínas hidratadas.

A mucina cria uma barreira hidrofílica que concede uma transição entre a superfície hidrofóbica permitindo a lubrificação completa da superfície ocular (Mayorga, 2008).

A formação deficiente de filme lacrimal pode resultar de síndrome de Sjogren (SS) pois as glândulas salivares e lacrimais podem ser danificadas levando à hipossecção da lágrima e ativação de processos inflamatórios, deficiência primária da glândula lacrimal associada à idade, alacrimia congénita e Síndrome de Riley Day e deficiência secundária, decorrente de doenças como lúpus, artrite reumatoide, esclerose sistémica, linfoma, diabetes, infeções virais como VIH ou hepatite C, extração ou deservação da glândula lacrimal. Outras causas são consideradas incluindo a deficiência da glândula lacrimal, hipossecção reflexa e medicação sistémica (Arruda & Rocha, 2010).

A evaporação elevada surge devido a um desequilíbrio da composição do filme lacrimal que possibilita a carência em demasia de água com início na superfície ocular exposta, preservando-se a função secretória lacrimal normal, neste caso a evaporação pode resultar de causas intrínsecas tais como a DGM, perturbações na abertura palpebral, taxa de pestanejo diminuída, psoríase, rosácea, dermatite seborreica, conjuntivite alérgica e distúrbios do pestanejo por paralisia do nervo facial e doença de Graves ou causas extrínsecas, como perturbações da superfície ocular devido a carência de vitamina A, ao uso medicamento de uso oftálmico com conservantes, uso de lentes de contacto e doença na superfície ocular (Arruda & Rocha, 2010).

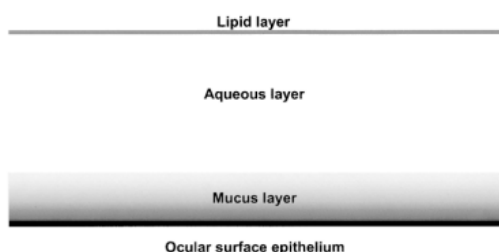


Figura 6. Camadas do filme lacrimal (Rolando & Zierhut, 2001)

2.6 Funções do filme lacrimal

2.6.1 Função ótica

Ao filme lacrimal é conferida uma função refrativa tendo uma face anterior perfeitamente lisa onde é concedida a dioptria ocular. Como o epitélio da córnea é bastante assimétrico é possível conciliar estas irregularidades epiteliais com o líquido do filme lacrimal que resulta num índice de refração semelhante ao da córnea. A superfície anterior do olho auferir uma elevada capacidade dióptrica, de modo que qualquer assimetria morfológica emergiria em astigmatismo (Montés-Micó, 2007).

2.6.2 Função metabólica ou nutricional

O metabolismo da córnea detém como fonte primordial de energia a glicose. Sabe-se que a permeabilidade da glicose epitelial da córnea é inferior em relação à permeabilidade do endotélio da córnea, contudo, o papel da glicose lacrimal possui preponderância reduzida no metabolismo da córnea. Deste modo, é necessário oxigénio para o metabolismo porém quando este se encontra limitado, ocorre anaerobiamente, ampliando a quantidade de ácido láctico na córnea transpondo posteriormente para a lágrima. Existe probabilidade que determinados minerais e enzimas presentes na lágrima auxiliem ao seu metabolismo, mas numa proporção inferior. Naturalmente, o filme lacrimal permanece em contacto direto com a origem essencial de oxigénio, a atmosfera (Fatt & Bieber, 1968).

2.6.3 Função protetora

A lágrima auxilia na eliminação de detritos epiteliais, corpos estranhos e até microrganismos. Certos corpos estranhos mantêm-se na camada lipídica, enquanto outros transpõem para a camada aquosa e outros acabam por alcançar a camada de mucina (Brauninger, Shah, & Kaufman, 1972). Enquanto uns são homogeneizados, outros são conduzidos até serem expelidos no fornix inferior e casualmente no canto interno do olho (Adams, 1979). A pálpebra tem um papel preponderante na superfície ocular, pois evita muitos ataques nocivos com um simples pestanejar, portanto, foram desenvolvidas particularidades lubrificantes para possibilitar o deslize da pálpebra impedindo danos por cisalhamento durante o processo de pestanejar (Doane, 1980). Os constituintes da lágrima referidos anteriormente preservam uma atmosfera húmida evitando a rutura do filme

lacrimal, precavendo que as células epiteliais sequem e queratinizem (Glasgow et al., 1999).

2.6.4 Função antimicrobiana

O olho confere a proteção dos microrganismos através de alguns componentes presentes na lágrima que os combatem diretamente ou de forma indireta alcançando condições não favoráveis, como por exemplo, a inibição de bactérias siderofílicas através da supressão de ferro, uma propriedade da lipocalina (Fluckinger, Haas, Merschak, Glasgow, & Redl, 2004; Letendre, 1985). As imunoglobulinas presentes na lágrima concedem uma proteção imunológica contra microrganismos específicos e vírus (Knop & Knop, 2000).

3. Doença do Olho Seco

Este é um tema que, ao longo dos anos, tem vindo a ser abordado de forma subjetiva. Dado o impacto nas pessoas que possam vir a contrair ou que tenham contraído a doença, nem sempre lhe foi dada a devida importância (Michael A. Lemp, 2008).

3.1 Definição

Em 1995, o *National Eye Institute* (NEI)/ *Industry Dry Eye Workshop* (IDEW) definiu a doença do olho seco como:

“O olho seco é um distúrbio do filme lacrimal devido à deficiência lacrimal ou evaporação excessiva, que causa danos na superfície ocular interpalpebral e está associado a sintomas de desconforto ocular” (M. Lemp, 1995).

Mais tarde, a TFOS e o DEWS atualizaram a definição devido a novas pesquisas efetuadas sobre a influência da hiperosmolaridade lacrimal e inflamação da superfície ocular no olho seco e as consequências na função visual:

“O olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em sintomas de desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal com potenciais danos na superfície ocular. É acompanhado por um aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular” (Craig et al., 2017).

Atualmente a definição foca-se numa revisão efetuada em 2017:

“O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada por uma perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada por sintomas oculares, nos quais a instabilidade e hiperosmolaridade do filme lacrimal, a inflamação e os danos na superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos” (Craig et al., 2017).

A doença do olho seco é provocada por uma perturbação da unidade funcional lacrimal (UFL). Este é um regime adaptado que envolve as glândulas lacrimais, a superfície ocular que é constituída pela córnea, conjuntiva e glândulas de Meibomius, as pálpebras e os nervos sensoriais e motores articulando-os entre si (Nagyová & Tiffany, 1999).

A UFL inclui elementos essenciais para o filme lacrimal que em conjunto são utilizados para que o filme lacrimal se mantenha intacto, que a córnea se mantenha transparente e que a qualidade da imagem projetada na retina se mantenha preservada (Yamada, Mochizuki, Kawai, Tsubota, & Bryce, 2005).

Sempre que existem lesões em qualquer elemento da UFL o filme lacrimal pode perder a sua estabilidade provocando a doença, nota-se então, que a alteração da UFL contribui, preponderantemente, para o desenvolvimento de distintas formas da doença do olho seco (Nagyová & Tiffany, 1999).

3.2 Classificação de olho seco segundo a TFOS e a DEWS

Durante mais de 10 anos a classificação do NEI/IDEW mostrou-se vantajosa mas não abrange as novas investigações sobre os mecanismos fisiopatológicos, resultados relativos à visão e ao interesse de uma apreciação da gravidade da doença (M. Lemp, 1995). A TFOS e o DEWS, de forma a solucionar estes assuntos, desenvolveu um plano de classificação tripla, ou seja, este regime foi exposto em três partes fundamentados na etiopatogenia, nos mecanismos de causa do olho seco, ou seja, fisiopatologia da doença e na gravidade da doença. Na etiopatogenia podemos notar as diferentes explicações para a doença do olho seco, na fisiopatologia verificamos que a exacerbação da doença pode originar de um ponto comum ou ao interagir com distintas formas da doença podem originar ainda outras formas de olho seco e em relação à gravidade da doença é efetuado um esboço que serve de apoio para o tratamento (Murube et al., 2005).

3.2.1 Classificação etiopatogénica

Elucidada pelo subcomité do DEWS, esta classificação é uma interpretação atualizada do NEI/IDEW que incide num significado para olho seco catalogado para o presente, sendo que em 1995, o NEI/IDEW tinha definido que o olho seco também poderia ser invocado de ceratoconjuntivite seca (CCS) (M. Lemp, 1995).

Sucedendo assim na classificação, subsistem duas categorias fundamentais, olho seco com deficiência de lágrimas aquosa (OSDLA) e olho seco evaporativo (OSE). O OSDLA divide-se ainda em duas subclasses: síndrome de Sjogren e não síndrome de Sjogren (NSS) (M. Lemp, 1995).

A síndrome de Sjogren é uma doença autoimune crónica, onde as glândulas exócrinas, nomeadamente as glândulas lacrimais e as glândulas salivares, são eliminadas. Então indivíduos que detenham a doença é habitual que possuam xerostomia e olho seco. A SS pode ser primária, aparecendo a doença autoimune não associada a nenhuma outra doença ou secundária, ocorrendo acompanhada de outra doença autoimune (Ruffilli, 2019).

Na NSS existe uma disfunção lacrimal na qual foram rejeitados os indícios de SS. Normalmente, nesta subclasse, a doença do olho seco pode relacionar-se com a idade, com a obstrução do ducto das glândulas lacrimais em virtude de uma conjuntivite, com hipossecreção reflexa por causa do bloqueio sensorial ou motor e com a utilização de medicamentos sistêmicos, como anti-histamínicos, betabloqueadores, antiespasmódicos e diuréticos (Michael A. Lemp, 2008).

O OSE surge quando existe uma função secretora lacrimal normal porém há uma perda excessiva de água da superfície ocular. O OSE tem duas subclasses explicativas: o OSE intrínseco e o OSE extrínseco. O OSE intrínseco é onde esta carência de água é lesada de forma direta devido a disfunção das glândulas de Meibomius, alteração da abertura palpebral e diminuição da frequência do pestanejar. O OSE extrínseco está relacionado com particulares patológicas na superfície ocular que amplificam a perda de água, tais como, deficiência de vitamina A, ação de fármacos tópicos incluindo conservantes, utilização de lentes de contacto e doenças da superfície ocular, como, doenças alérgicas da superfície ocular (Michael A. Lemp, 2008).

3.2.2 Classificação da doença fundamentada na gravidade

Como referido anteriormente, a doença do olho seco exprime-se através da hiperosmolaridade e instabilidade da lágrima que provocam lesões na superfície ocular, sem relacionar as causas que originam o processo de olho seco. Do mesmo modo, sabe-se que a deficiência e a evaporação lacrimal sucedem em grande parte dos casos de doença e estão associados a patologias análogas, contudo, os especialistas fundamentam-se, principalmente, em avaliar a gravidade da doença para posteriormente determinar qual o procedimento adequado (Michael A. Lemp, 2008).

A classificação foi estabelecida na Tabela 1. Os especialistas admitem que esta classificação da doença fundamentada na gravidade acrescenta valor apreciável na prática clínica, direcionando as decisões terapêuticas, permanecendo mais seguros na deliberação do grau da doença assim como no melhor tratamento para os utentes (Michael A. Lemp, 2008).

Tabela 1. Esquema de classificação da severidade da doença do olho seco (adaptado de M. A. Lemp et al., 2007)

Nível de gravidade de olho seco	1	2	3	4
Desconforto, gravidade e frequência	Leve (suave) e/ou episódico; ocorre sob <i>stress</i> ambiental	Episódio moderado ou crônico; com ou sem <i>stress</i>	Frequência severa ou constante; sem <i>stress</i>	Grave e/ou incapacitante e constante
Sintomas visuais	Nenhum ou episódio leve de cansaço	Episódio irritante e/ou limitador de atividades	Irritante, crônico e/ou constante, atividade limitada	Constante e/ou possivelmente incapacitante
Congestão	Nenhuma a leve	Nenhuma a leve	+/-	+ /++
Coloração da conjuntiva	Nenhuma a leve	Variável	Moderada a acentuada	Acentuada
Coloração da córnea (gravidade/local)	Nenhuma a leve	Variável	Acentuada no centro	Erosões pontuais graves
Sinais na córnea/lágrimas	Nenhuns a leve	Detritos leves; ↓ menisco	Queratite filamentosa; aglomeração de muco; ↑ detritos nas lágrimas	Queratite filamentosa; aglomeração de muco; ↑ detritos nas lágrimas; úlceras
Pálpebra/ glândulas meibomianas	Presença de DGM	Presença de DGM	Frequente	Triquíase, queratinização, simbléfaro
TFBUT (s)	Variável	≤ 10	≤ 5	Imediato
Teste de Schirmer (mm/5 min)	Variável	≤ 10	≤ 5	≤ 2

TFBUT: fluorescein tear break-up time; DGM: Disfunção das Glândulas de Meibomius

3.3 Fisiopatologia

Considera-se que a hiperosmolaridade lacrimal e a instabilidade do filme lacrimal são os mecanismos fundamentais de causa do olho seco. A hiperosmolaridade lacrimal procede de lesões na face do epitélio, impulsionando uma cascata inflamatória na superfície ocular e libertação de mediadores inflamatórios nas lágrimas. As lesões no epitélio resultam em morte celular, carência de células caliciformes e perturbação da

expressão das proteínas de mucina levando à instabilidade do filme lacrimal. Por sua vez, a instabilidade do filme lacrimal agrava a hiperosmolaridade conduzindo a um ciclo sucessivo sem retorno. Todavia a instabilidade do filme lacrimal pode ter origem em xerofthalmia, alergia ocular, utilização de conservantes tópicos e uso de lentes de contacto não existindo, nesse caso, incidência antecipada de hiperosmolaridade lacrimal. As lesões epiteliais vão ativar as terminações nervosas da córnea conduzindo a sintomas de desconforto, aumento da frequência do pestanejo e secreção lacrimal reflexa compensatória. A escassez de mucinas transporta, também, para os sintomas, pois amplia a resistência entre as pálpebras e a superfície ocular (M. A. Lemp et al., 2007).

A hiperosmolaridade tem como bases fundamentais o limitado fluxo lacrimal, consequente de um defeito lacrimal ou aumento da perda de água do filme lacrimal. Este aumento é realçado pelas condições ambientais de humidade reduzida e elevado fluxo de ar podendo ser motivado patologicamente, pela DGM, que sustém a instabilidade da camada lipídica do filme lacrimal (Michael A. Lemp, 2008).

As lesões crónicas da superfície ocular provocam uma diminuição da sensibilidade da córnea e da secreção reflexa de lágrimas. Existem diversas fontes que podem estar associadas ao olho seco pelo mecanismo de bloqueio de secreção reflexa, tais como, a cirurgia refrativa, desgaste das lentes de contato ou utilização excessiva de anestésicos tópicos, existindo também outros fatores que, ao interagirem uns com os outros, provocam o olho seco (Michael A. Lemp, 2008).

Nos primeiros estádios da doença, julga-se que a estimulação reflexa da glândula lacrimal é precedida de irritação ocular. Todavia, à medida que o tempo passa, a inflamação que auxilia a disfunção secretora crónica e a diminuição da sensibilidade da córnea dificultam a resposta reflexa e emergindo numa enorme instabilidade do filme lacrimal (M. A. Lemp et al., 2007).

3.4 Prevalência

A prevalência de uma doença é determinada pelo número de indivíduos com doença numa população num determinado período de tempo (J. A. Smith et al., 2007).

Na doença do olho seco, podemos proferir que esta tem uma maior prevalência em indivíduos com doenças autoimunes (Fox, Howell, Bone, & Michelson, 1984), estas afetam cerca de 8% da população, sendo 78% mulheres (Fairweather, Frisancho-Kiss, & Rose, 2008). A doença manifesta-se também em mulheres após a menopausa

(Schaumberg, Sullivan, Buring, & Dana, 2003) e com mais idade (S. E. Moss, Klein, & Klein, 2000).

Segundo os autores do estudo, nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência de olho seco sintomático é de aproximadamente 7% em mulheres e 4% em homens com mais de 50 anos (Schaumberg et al., 2003).

De acordo com vários estudos julga-se que cerca de 3,23 milhões de mulheres e 1,68 milhões de homens num total de 4,91 milhões de americanos com mais de 50 anos têm o olho seco (J. A. Smith et al., 2007).

Na Austrália, a prevalência da doença é de cerca de 7,4%, aumentando expressivamente em indivíduos idosos. A prevalência no Canadá é cerca de 25% e estima-se que no Japão seja de 33%. Em Taiwan, na China, a prevalência é de 33,7% na população idosa estudada e o número de mulheres é claramente superior do que nos homens. Na Indonésia a prevalência situa-se em cerca de 27,7% (Gayton, 2009).

Globalmente, segundo alguns estudos, a prevalência da doença do olho seco encontra-se entre 5% a 30% em indivíduos com 50 anos ou mais (Eduardo M. Rocha, Monica Alves, J. David Rios, Darlene A. Dartt, 2008)

A população asiática aparenta uma prevalência mais elevada da doença quando comparada com a população caucasiana, apesar de não existirem estudos nas principais regiões geográficas (Stapleton et al., 2017).

Como os estudos foram efetuados em populações distintas de todo o mundo, foi possível recolher certas informações sobre a prevalência da doença segundo a área geográfica. Estes estudos propõem que eventualmente na Ásia, a doença tem uma prevalência superior. Os estudos demonstram também que o género feminino e o aumento da idade ampliam o risco de contrair a doença (J. A. Smith et al., 2007).

O efeito desta doença na Saúde Pública é enorme graças à sua alta prevalência, particularmente nos países mais industrializados. Com o envelhecimento gradual das populações e com o estilo de vida adotado pelos indivíduos com utilização de ecrãs e de ambientes artificiais, esta terá tendência a desenvolver, dando origem ao diagnóstico frequente em crianças, o que não sucedia até há uns anos atrás (Stapleton et al., 2017).

Segundo o artigo de opinião da doutora Maria João Quadrado, em Portugal, estima-se que exista cerca de 5,5% ($\approx 461\,903$ pessoas) da população adulta com menos de 65 e cerca de 33% ($\approx 680\,000$ pessoas) da população com mais de 65 anos com a doença do olho seco (Quadrado, 2016).

3.5 Incidência

A incidência de uma doença determina-se pela quantidade de novos casos de indivíduos doentes numa população num determinado período de tempo (J. A. Smith et al., 2007).

O *Beaver Dam Eye Study* mencionou taxas de incidência em 5 a 10 anos de 13,3% e 21,6% numa população caucasiana, determinando a idade avançada, o género feminino e uso de diuréticos como fatores de risco (Man et al., 2017).

Segundo o estudo Man et al. (2017), 1 em cada 20 adultos de Singapura viu a progressão dos sintomas doença num intervalo de 6 anos, os fatores de risco nos homens foram o glaucoma e uma má autoavaliação da sua saúde, enquanto que nas mulheres foram a cirurgia da catarata, utilização de lentes de contacto e histórico de doença da tiroide.

Conforme o estudo Scot E. Moss, Klein, & Klein (2008), a incidência é habitual na população com idade mais avançada, com 13,3% de taxa em indivíduos entre os 48 e os 91 anos, num período de 5 anos, sendo relacionados alguns medicamentos como anti-histamínicos e diuréticos.

De acordo com o estudo Millán et al. (2018) realizado em Espanha, a incidência é de 2,3 em 100 indivíduos com 40 anos ou mais durante 1 ano, tendo como possível causa a utilização de medicamentos, tais como, antidepressivos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA's), histórico de hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doenças autoimunes.

Subsiste a necessidade de realizar mais estudos de incidência sendo possível reconhecer determinados fatores de riscos mas precisam de ser criados outros estudos prospetivos para poder esclarecer outros fatores de risco (J. A. Smith et al., 2007).

3.6 Fatores de risco

O NEI/IDEW, no início dos estudos sobre a doença do olho seco, não descobriu qualquer dado relativo aos fatores de risco (M. Lemp, 1995). Posteriormente, os estudos passaram a incluir esta temática demonstrando provável relação com o estilo de vida e tipo de dieta ou comportamentos, notando que estes fatores podem divergir entre distintos subtipos de olho seco (J. A. Smith et al., 2007).

Fundamentalmente, os fatores de risco para a doença do olho seco consistem na idade avançada, no sexo feminino, presença de doenças autoimunes como artrite reumatoide, SS lúpus e esclerodermia, de osteoporose, de alergias e de doenças na tiroide.

A utilização de corticosteroides por inalação, de complexos multivitamínicos em indivíduos com menos de 50 anos, de hormonas para controlo da natalidade e infertilidade, de lentes de contacto em indivíduos com menos de 50 anos e de medicamentos, dos quais, anti-histamínicos e antidepressivos são alguns dos fatores de risco (Paulsen et al., 2014).

Outros fatores também associados à doença são a terapia com estrogénios após a menopausa (Schaumberg, Buring, Sullivan, & Reza Dana, 2001), uma alimentação pobre em ácidos gordos como o ómega 3 (Miljanović et al., 2005), cirurgia refrativa (Hovanesian, Shah, & Maloney, 2001), hepatite C (Zegans, Anninger, Chapman, & Gordon, 2002), doenças como a diabetes (Kaiserman, Kaiserman, Nakar, & Vinker, 2005), o vírus da imunodeficiência humana (VIH), infeção por vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1, doenças do tecido conjuntivo, quimioterapia, alguns medicamentos oculares sistémicos e outros medicamentos, dos quais, isotretinoína, descongestionantes, inibidores da recaptção da serotonina, betabloqueadores, diuréticos, ansiolíticos e medicamentos para a doença de Parkinson, insuficiência de vitamina A, radioterapia e transplante de medula óssea, outras patologias como a rosácea, doenças inflamatórias da pele e blefarite que podem levar a DGM (J. A. Smith et al., 2007).

A adoção de comportamentos, como longos períodos a ler ou a fixar um ecrã, sem pestanejar também aumentam risco de contrair da doença (Valim, Trevisani, de Sousa, Vilela, & Belfort, 2015).

3.7 Efeito do clima

Os fatores de risco citados anteriormente tem um grande peso na doença do olho seco, mas os efeitos climáticos e ambientais também detêm esta relevância, destacando-se a humidade relativa do ar, ambientes fechados, poluição, viagens aéreas e temperaturas extremas (Gayton, 2009).

Baixos valores de humidade relativa desenvolvem o número de queixas da doença enquanto o aumento da humidade relativa reduz essas queixas (Wolkoff, Nøjgaard, Franck, & Skov, 2006)

Neste caso, locais com uma humidade relativa baixa como ambientes com ar condicionado, como em carros, aviões e escritórios e diferenças de temperatura extrema afetam negativamente o filme lacrimal (Wolkoff, Nøjgaard, Troiano, & Piccoli, 2005).

A qualidade e temperatura do ar exterior também tem importância na estabilidade do filme lacrimal. A poeira, o vento, o fumo e a exposição solar podem agravar a doença (Gayton, 2009).

Ambientes com temperaturas baixas e humidade relativa alta estão relacionados com uma maior estabilidade do filme lacrimal (Kjærgaard et al., 2004).

3.8 Causas

Neste caso, é possível definir as causas das duas categorias do olho seco, no OSE a hiperosmolaridade lacrimal tem origem numa evaporação exagerada do filme lacrimal mas apresenta uma função lacrimal normal, enquanto no OSDLA a hiperosmolaridade tem origem numa diminuída secreção lacrimal, apresentando uma taxa regular de evaporação de lágrimas. Uma das causas características de OSE é a deficiência lipídica do filme lacrimal que está também presente na DGM, ao passo que uma das causas características de OSDLA é a diminuída secreção de lágrimas devido a danos na glândula lacrimal associado à idade. No OSE grave, a falta de sensibilidade da córnea pode fazer com que não aconteça o impulso compensatório para a secreção lacrimal e provocar uma deficiência aquosa. No OSDLA, se ocorrer uma diminuição acentuada na espessura do filme lacrimal, pode afetar a difusão da camada lipídica do filme lacrimal, formando um OSE (M. A. Lemp et al., 2007; Michael A. Lemp, 2008).

Os termos OSE e OSDLA devem ser preservados para esclarecer a base da doença, embora que com o desenvolvimento desta, todos os géneros olho seco podem alcançar especificações evaporativas complementares. Similarmente, é imprescindível constatar que quaisquer formas da doença são evaporativas porque sem essa dissipação, a hiperosmolaridade da lágrima, não aconteceria (M. A. Lemp et al., 2007).

Naturalmente, o modo de vida particular de cada indivíduo e o ambiente influenciam a hiperosmolaridade da superfície ocular, abrangendo as causas externas, tais como, a humidade do ar, a temperatura e o vento, e as causas pessoais, como a frequência do pestanejar, a dimensão da abertura da pálpebra, a colocação do olhar e o efeito de fármacos sistémicos na secreção lacrimal (Michael A. Lemp, 2008).

3.9 Sintomas e sinais

Todas as doenças sintomáticas atravessam um período subclínico onde não são perceptíveis as especificações da doença e os utentes não indicam sintomas, sucedendo

igualmente na doença do olho seco, pois os utentes associam-na aos sintomas. Esta doença afeta a visão e o conforto do olho, na qual são associadas as fontes aos diversos sintomas (Anthony J. Bron et al., 2017). No caso dos sintomas visuais têm como proveniência a instabilidade e rompimento do filme lacrimal e a rugosidade do epitélio em zonas de ausência de lágrimas (Anthony J. Bron et al., 2017), os sintomas de desconforto têm como origem a hiperosmolaridade lacrimal (H. Liu et al., 2009). Outro sintoma é a fricção, que se deve a uma lubrificação limitada que está associada ao pestanejar e ao movimento dos olhos e tem como base o reduzido volume de lágrimas no OSDLA, escassez de células caliciformes, deterioração do glicocálice maduro, epitélio rugoso e queratite filamentosa (Sack et al., 2000). Na lágrima e na superfície ocular existem também medidores inflamatórios, tais como, prostanoídes, citocinas e neurocininas que auxiliam nos processos inflamatórios (Belmonte et al., 2017).

Ao longo dos anos, e com o progresso das pesquisas, foi possível chegar até aos sintomas que são considerados atualmente, pois em 1995, o desconforto era o principal sintoma reconhecido ligado ao olho seco, sendo que em 2007 foram incluídos também os distúrbios visuais. Em 2017, a TFOS e o DEWS, colocaram o termo “sintomas oculares” na definição para incluir uma vasta gama de sintomas prováveis relacionados com o olho seco (Craig et al., 2017).

Podemos inferir que os principais sintomas da doença do olho seco são desconforto ocular e palpebral, sensação de areia ou corpo estranho, secura, irritação, ardor, olhos lacrimejantes ou ausência de lágrimas, cansaço ocular, prurido, vermelhidão, distúrbios visuais, dor aguda, fotofobia, dificuldades em abrir os olhos pela manhã, manifestando-se sempre nos dois olhos (Begley et al., 2003).

Similarmente, deve-se ter em consideração os sinais da doença do olho seco, como é o caso da queratite, congestão conjuntival, inflamação nos bordos das pálpebras e secreção mucosa no canto interno do olho. Outros sinais biomicroscópicos, como, a conjuntiva avermelhada com pontos epiteliais de erosão, o menisco lacrimal, que normalmente é convexo, aparece côncavo e com dimensão reduzida, podem ver-se filamentos mucosos e epiteliais e erosão punctiforme da córnea, também podem haver sinais de DGM com as margens da pálpebra mais estreitas, casos mais graves podem resultar em abrasão ou ulceração da córnea (Belmonte et al., 2017).

4. Diagnóstico e Tratamento

4.1 Olho seco derivado do tratamento de glaucoma

Estudos indicam que o uso prolongado de medicamentos tópicos pode induzir a alterações na superfície ocular. Os tratamentos para o glaucoma duram muitos anos originando inflamações crônicas ou agravamento de doenças na superfície ocular. Nos colírios multidoses, é imprescindível a sua esterilidade obrigando à inclusão nessas soluções de um conservante antimicrobiano, que na grande maioria das vezes é o cloreto de benzalcônio (BAK) (Baudouin, Labbé, Liang, Pauly, & Brignole-Baudouin, 2010).

Existem discordâncias no que diz respeito à hipótese do cloreto de benzalcônio a longo prazo originar a doença do olho seco. Em determinados estudos, há autores que pensam que as modificações expostas com origem na utilização continuada de BAK estão relacionadas com transformações habituais do envelhecimento e não por causa do conservante. Por outro lado, há outros autores que não têm dificuldade em assumir que os conservantes tópicos podem provocar toxicidade na superfície ocular, que adota diversas formas, abrangendo a doença do olho seco (Fraunfelder, Sciubba, & Mathers, 2012).

Baudouin et al. (2010), apresentou que os tratamentos oculares tópicos que contêm o BAK provocam instabilidade do filme lacrimal, modificações na superfície ocular, inflamação conjuntival, apoptose epitelial e fibrose subconjuntival.

Um estudo mencionou que os utentes que aplicavam medicamentos para o glaucoma com BAK apresentavam mais sinais e sintomas de doença da superfície ocular em comparação com aqueles que utilizavam medicamentos sem conservante. O grupo com medicamentos com conservantes enumeraram duas vezes mais a sensação de olho seco, três vezes mais a sensação de corpo estranho e duas vezes e meia mais a sensação de ardor do que o grupo com medicamentos sem conservantes (Jaenen et al., 2007).

Outro estudo exibiu uma prevalência elevada de sinais e sintomas de doenças na superfície ocular em utentes com glaucoma ou hipertensão ocular a fazerem tratamento: 60% dos utentes exibiam sintomas de olho seco, de entre os quais 27% exibiam a presença severa dos sintomas. Em relação aos exames de diagnóstico, o teste de Schirmer revelou redução da formação da lágrima em 61% dos utentes e o TFBUT apresentou uma qualidade da lágrima anormal em 78% dos utentes (M. A. Costa et al., 2012).

Contudo, estão disponíveis numerosas informações para inferir que é possível que o tempo do tratamento ocular tópico seja significativo para a origem do olho seco, sendo

que o BAK pode ser o agente fundamental que provoca a doença do olho seco e a doença da superfície ocular em determinados utentes (Fraunfelder et al., 2012).

O mercado farmacêutico já entrou em ação ao apostar nos novos colírios sem conservantes, sabendo que a utilização de colírios com conservantes provoca uma ampliação dos sintomas de olho seco (M. A. Costa et al., 2012; Fraunfelder et al., 2012).

4.2 Olho seco derivado da síndrome de fadiga ocular ao computador

Atualmente, o computador é um instrumento imprescindível, em casa e no emprego, estando incluído em quase todos os setores do dia-a-dia de praticamente toda a população. Com o desenvolvimento da tecnologia, a comunicação e o entretenimento através de recursos digitais passaram a barreira dos computadores fixos, com a chegada dos computadores portáteis, *tablets*, *smartphones* e telemóveis proporcionaram a qualquer indivíduo a possibilidade de aceder à internet, comunicar em tempo real com outras pessoas, através de correio eletrónico ou videochamada ou entreter-se com um jogo, seja qual for o sítio e a hora do dia (Loh & Reddy, 2008; Rosenfield, 2011).

A síndrome de fadiga ocular ao computador, também conhecida por astenopia digital, é um transtorno temporário com uma explicação multifatorial, que reflete um conjunto de sintomas visuais relacionados com a utilização não só de computadores mas também de diferentes aparelhos eletrónicos, tais como, *smartphones*, *tablets*, leitores de *e-books* e videojogos, em contexto recreativo ou numa situação laboral, sempre que utilizados duas ou mais horas, podendo atingir crianças, jovens e adultos (Blehm, Vishnu, Khattak, Mitra, & Yee, 2005; Rosenfield, 2011).

A progressiva utilização de aparelhos eletrónicos exige um esforço superior de visão para o perto, levando a um alargamento dos requisitos de focagem para essa distância, uma convergência dos olhos continuada e uma cuidado visual superior que resulta numa redução do pestanejar e sintomas de olho seco. Sempre que este esforço aumenta aparece a falha de mecanismos de adaptação, conduzindo a uma incapacidade de efetuar as funções devido ao cansaço visual que resulta do esgotamento dos músculos oculares (Rosenfield, 2011).

A progressiva utilização de aparelhos eletrónicos está relacionada com a diminuição do pestanejo promovendo os sintomas de olho seco ao favorecer a evaporação do filme lacrimal (Gentil, Okawa, Carvalho, & Barison, 2011; Rosenfield, 2011).

A posição de leitura em dispositivos como computadores é efetuada por meio de um plano horizontal que promove o aumento da abertura palpebral resultando num aumento da superfície de evaporação do filme lacrimal, quanto mais alto estiver o ecrã, maior será a abertura palpebral (Rosenfield, 2011).

A utilização destes dispositivos obriga a que os olhos estejam frequentemente próximos de ecrãs, forçando uma focagem prolongada que conduz a um estímulo contínuo do reflexo de acomodação e convergência, onde se realiza a contração pupilar, convergência e contração das fibras circulares do músculo ciliar, que resulta no relaxamento das fibras zonulares e alteração da curvatura do cristalino de forma a ampliar a sua capacidade refrativa e ajudar na visão ao perto (Jones et al., 2017). Com o propósito de uma melhor acomodação em longos intervalos de tempo, o músculo ciliar está permanentemente contraído resultando em sintomas de fadiga ocular, particularmente numa clara dificuldade na leitura no fim do dia e na focagem ao passar da visão de perto para a de longe (Blehm et al., 2005; Gentil et al., 2011; Rosenfield, 2011)

Contudo, a educação dos utentes é fundamental tendo em consideração estratégias de adaptação ao ambiente, tais como, colocar o ecrã dos computadores a uma distância de 35 a 40 cm entre os olhos do indivíduo desenvolvendo um conforto visual superior e impedindo posturas desaconselhadas. Os olhos devem estar à altura superior do ecrã, apresentando um ângulo de aproximadamente 10 a 20° com o centro visual, pois o plano visual está acomodado tendo como eleição olhar para baixo (Rosenfield, 2011).

4.3 Diagnóstico

A TFOS e o DEWS determinaram o conjunto de exames mais eficiente para o diagnóstico e monitorização da doença do olho seco, segundo a mais recente definição da doença, recomendando, similarmente, a disposição e a técnica mais convenientes para a execução dos exames em meio clínico. Deste modo, é sugerida a aplicação de exames de diagnóstico distintos para rejeitar patologias que consigam reproduzir quaisquer sinais e sintomas da doença, induzindo em erro (J. S. Wolffsohn et al., 2017).

Por outro lado, esta distinção do diagnóstico é importante porque estudos revelam que esta doença é dificilmente identificada por profissionais de saúde não ligados à oftalmologia (P. S. Bilkhu, Wolffsohn, Tang, & Naroo, 2014).

Com base nos exames utilizados para o diagnóstico e monitorização, o tempo de rutura do filme lacrimal revelou os melhores recursos para avaliar a sua estabilidade. Nesta patologia é difícil avaliar a doença objetivamente, pois existem sempre viés.

Atualmente, a forma mais convincente de reconhecer os sinais e sintomas de olho seco, bem como os seus subtipos é reunindo os sintomas e realizando testes clínicos. (J. S. Wolffsohn et al., 2017).

A gestão da doença tem sido fundamentada pela sua gravidade. Esta classificação inclui o desconforto, a gravidade e a frequência; os sintomas visuais de leves a incapacitantes ou constantes; a coloração da córnea e da conjuntiva; detritos no filme lacrimal e danos na córnea; danos na pálpebra e disfunção das glândulas de Meibomius; e instabilidade do filme lacrimal e volume lacrimal (Michael A. Lemp, 2008).

Os principais exames de diagnóstico utilizados são o TFBUT: um teste que usa o corante de fluoresceína que vai permitir analisar o tempo de rutura do filme lacrimal e o teste de Schirmer, que consiste em colocar uma tira de papel de filtro dobrada sobre a pálpebra inferior para absorver o filme lacrimal (Bernardi & Brock, 2016).

A avaliação do tempo de rutura do filme lacrimal reside na aplicação de uma quantidade de fluoresceína no fundo de saco conjuntival inferior, depois o indivíduo tem que pestanejar rapidamente e várias vezes para a difundir por toda a superfície ocular. De seguida, é utilizada uma luz azul-cobalto para analisar a rutura do filme lacrimal. Relativamente aos resultados, utentes com valores de TFBUT inferiores a dez segundos são considerados como doentes (Abelson, Ousler, Nally, Welch, & Krenzer, 2002).

O teste de Schirmer realiza-se sem anestesia e baseia-se na aplicação de uma tira de papel de filtro no fundo de saco conjuntival inferior na união do terço médio com o terço lateral da pálpebra inferior. Os olhos devem manter-se fechados durante um período de cinco minutos, posteriormente o comprimento de papel que se encontra molhado é medido. Os utentes que apresentem resultados que se encontrem em valores inferiores a 5 mm no período definido são considerados como doentes (Figura 7) (Schein, Tielsch, Munoz, Bandeen-Roche, & West, 1997).

São muitos os diagnósticos diferenciais para a doença do olho seco, por isso, é indispensável ter em consideração conjuntivites que podem ser alérgicas, bacterianas, medicamentosas, virais, entre outras; síndrome de Sjogren; queratite filamentosa, onde os constituintes das células epiteliais aderem à superfície da córnea, provocando dor e sensação de areia; doenças infecciosas, como herpes simples ou herpes zoster e anormalidades na córnea (Wirbelauer, 2006).

Outros fatores que ajudam neste tipo diagnóstico são os sintomas expostos pelos próprios utentes afetados (P. S. Bilkhu et al., 2014), ligando cada sintoma à sua possível causa, por exemplo ardor e secura são comuns no olho seco, enquanto o prurido aponta

para doença alérgica (P. Bilkhu et al., 2013); qualidade da visão, a instabilidade da visão durante o piscar sugere olho seco; duração e severidade, o olho seco, normalmente, agrava quando exposto a humidade ou vento; secura da boca e outros tecidos da mucosa, indica a síndrome de Sjogren (P. S. Bilkhu et al., 2014); Crostas e corrimento ocular designam causas infecciosas e excluem o olho seco (P. Bilkhu et al., 2013); relacionar algo com o aparecimento dos sintomas, como cirurgia ocular, desgaste das lentes de contacto ou começo de um novo medicamento sugere como causa o olho seco; número de olhos afetados, habitualmente no olho seco ambos os olhos são afetados, de maneira que a manifestação de sintomas ocorre em apenas um dos olhos aumentando a dúvida e levando para outra patologia (P. S. Bilkhu et al., 2014).

Nesta patologia, o aconselhamento farmacêutico especializado é muito importante pois o diagnóstico diferenciado pode ajudar a determinar qual o melhor tratamento para cada indivíduo. No entanto, sempre que existam dúvidas, tanto na história clínica como nos sintomas, o indivíduo deve ser encaminhado para um especialista, voltando depois com o tratamento adequado a si (Nichols, Nichols, & Mitchell, 2004; B. D. Sullivan et al., 2014).



Figura 7. Teste de Schirmer (Messmer, 2015)

4.4 Tratamento

A doença do olho seco classifica-se em duas principais categorias, como tal, os especialistas persistem em utilizar tratamentos abrangentes. Porém, a ausência de um tratamento personalizado e focado no tipo OSE ou OSDLA leva ao descontentamento dos utentes para com os tratamentos prescritos, podendo prolongar os sintomas. Nesse caso, é indispensável diagnosticar os utentes com rigor, detetando a fundamental causa de olho seco, antes de estruturar o tratamento (Jones et al., 2017).

Com base nos critérios de definição e diagnóstico, a Sociedade Japonesa e Asiática de Olho Seco, construíram uma nova estratégia de tratamento. Como a instabilidade do filme lacrimal auxilia no diagnóstico da doença, criou-se um conceito denominado de terapia orientada para o filme lacrimal (TOFL). Sabemos que, sempre que

uma das três camadas do filme lacrimal possua qualquer irregularidade, o filme lacrimal fica instável encaminhando a doença do olho seco (Tsubota et al., 2016).

Assim, com a TOFL é possível saber qual a camada do filme lacrimal que está lesada. Quando um indivíduo sofre de falta de muco, o que se deve fazer em primeiro lugar é restaurar a secreção de muco através de fármacos secretagogos (Fujihara, Murakami, Nagano, Nakamura, & Nakata, 2002). No caso de irregularidade numa das camadas esta deve ser tratada antes de começar o tratamento do olho seco. Se a camada lipídica for lesada, como na DGM, as glândulas de Meibomius são primeiro tratadas, começando pela higiene das pálpebras e compressas quentes (Matsumoto et al., 2006).

Um relatório sobre a gestão da DGM destacou o seu tratamento fundamentado na gravidade que envolve a higiene e aquecimento das pálpebras, lágrimas artificiais, antibióticos tópicos ou sistémicos, formulações lipídicas tópicas e suplementação com ómega 3 (Geerling et al., 2011).

Sempre que implica o funcionamento da camada aquosa, como é o caso de utentes com SS, utilizam-se estratégias para aumentar o volume lacrimal, como a oclusão punctal (Willis, Folberg, Krachmer, & Holland, 1987).

Quando uma camada se danifica existe sempre um mecanismo de compensação para regularizar a camada de filme lacrimal. Sempre que a camada lipídica é lesada pela DGM, a formação aquosa desenvolve-se para equilibrar a ausência da camada lipídica (Arita et al., 2015).

A TOFL, também tem um papel importante no controlo da inflamação. A extinção da inflamação pode prosperar a secreção de muco e a secreção aquosa e ajudar na DGM. Quando existe inflamação, o epitélio da córnea e da conjuntiva pode parar de libertar as mucinas transmembranares e secretórias (Rivas, López-García, Murube, & García-Lozano, 2007).

Todavia, segundo a denominação TOFL, o propósito fundamental do tratamento é conceber um filme lacrimal estável e saudável e não o controlo da inflamação, no entanto, os anti-inflamatórios são constantemente utilizados no tratamento de utentes com a doença do olho seco (Tsubota et al., 2016).

Sistematizando, o tratamento está sujeito à causa e à severidade da doença. A sequência e a combinação da terapêutica corresponde às necessidades e ao conforto do utente e apesar de que seja pouco frequente que os sintomas sejam suprimidos, podem ser moderados (Tabela 2) (Jones et al., 2017). Assim o foco principal dos tratamento incide em:

- Educação e modificações ambientais: Deve ser realizada, habitualmente, uma limpeza das pálpebras através da utilização de toalhetes e outras formas de limpeza, utilizar calor húmido, retirar todos os resíduos dos cílios e realizar massagens nas pálpebras. É possível observar melhorias na qualidade do filme lacrimal e na redução dos sintomas após a utilização destas medidas. Deve ser realizada uma educação em utilizadores de ecrãs, de modo a que permaneçam abaixo do nível dos olhos para reduzir a abertura interpalpebral, existindo a necessidade destes fazerem interrupções fechando os olhos sempre que lêem ou trabalham durante determinado período de tempo. Alterações no ambiente em que nos encontramos, como é o caso de uma diminuição da humidade ou existência de ar condicionado, limitam a formação de filme lacrimal ou promovem a sua evaporação, por esse motivo, necessitam de ser retificados ou suprimidos (Jones et al., 2017);
- Lágrimas artificiais: utilizadas como tratamento padrão, são utilizados para amplificar a humidade da superfície ocular, e a administração é executada topicamente sobre o epitélio córneo conjuntival (Messmer, 2015). Estes apenas são utilizados quando existe carência de água e apesar de amplificarem a viscosidade não prejudicam o pestanejar mas podem provocar crostas facilmente confundíveis com a blefarite. Existem em várias formas farmacêuticas, tais como, colírios, geles ou pomadas oftálmicas, não devem ter conservantes e necessitam de ser análogos ao filme lacrimal (Valim et al., 2015), são também aconselhadas as formulações monodose ou frascos multidose que contêm filtros, possibilitando aos colírios a ausência de conservantes (Ferreiro, 2014). Devem conter eletrólitos, como é o caso do sódio e do potássio que têm um papel fundamental na conservação da espessura da córnea, e do bicarbonato que preserva a superfície ocular ao produzir um gel mucoso; e constituintes que ampliam a viscosidade auxiliando na estabilidade do filme lacrimal e ampliam também a superfície de contacto e o tempo e capacidade de entrada dos princípios ativos no epitélio, tais como, polímeros macromoleculares (derivados semissintéticos da celulose como carboximetilcelulose sódica e hidroxipropilmetilcelulose), polietilenoglicol, álcool polivinílico (utilizado numa concentração de 1,4% que iguala a tensão superficial da lágrima), carbómeros, ácido hialurónico (glicosaminoglicano, que alarga o tempo de contato) (Valim et al., 2015), trealose (detém características

hidratantes e protetoras) e sulfato de condroitina A (mucopolissacarido, que existe na córnea e mantem a hidratação concedendo-lhe características cicatrizantes) (Jones et al., 2017);

- Anti-inflamatórios: esta é uma opção válida pois a inflamação provocada por esta doença pode originar disfunção das células que produzem ou conservam o filme lacrimal, tendo como eleição, corticosteroides tópicos (fluorometolona, clobetasona, loteprednol e metilprednisolona utilizados no início do tratamento e no alívio sintomático, o uso deve ser reduzido correndo o risco de desencadear hipertensão ocular, cataratas e infecções secundárias), ciclosporina A (imunomodulador, quando aplicado topicamente promove a apoptose dos linfócitos na conjuntiva e na glândula lacrimal, ajudando a reduzir a inflamação, é utilizado na forma de colírio a 0,05% e motiva uma amplificação da secreção aquosa do filme lacrimal), tacrolimus/ pimecrolimus (utilizado na doença do olho seco muito severa, impede a génese de interleucina 2), lifitegrast (antagonista da integrina, utilizado na forma de colírio a 5 % reduz o período inflamatório ocular impossibilitando a ativação das células T) (Jones et al., 2017) e tofacitinib (inibidor JAK3, quando utilizado topicamente no olho demonstrou ação imunomoduladora) (Valim et al., 2015);
- Tetraciclínas: Apresentam uma ação antibacteriana, pois diminuem a flora bacteriana conjuntival que gera as enzimas lipolíticas e impedem a génese de lipase, manifestando-se num decréscimo na quebra dos produtos lipídicos nas glândulas de Meibomius. Apresentam também uma ação anti-inflamatória, reduzem a atividade da collagenase, da fosfolipase A2, de diversas metaloproteinases da matriz e a produção de interleucina 1 e do fator de necrose tumoral alfa, numa grande quantidade de tecidos envolvendo a córnea. Podem ser usadas a minociclina e doxiciclina (Jones et al., 2017);
- Fármacos secretagogos: São fármacos agonistas dos recetores P2Y2, aplicados topicamente ativando a secreção lacrimal, aquosa e mucosa ou ambas, como é o caso do diquafosol tetrassódico, rebamipida, o gefarnate e o ecabet sódico.

Enquadram-se no grupo dos mucolíticos, como o ambroxol e a bromexina (Jones et al., 2017);

- Cirurgia de oclusão dos pontos lacrimais: É indicada para diminuir a evaporação lacrimal permitindo que a lágrima permaneça por um período mais longo em contacto com a superfície ocular. É utilizada na forma de doença de moderada a severa, é realizada uma cirurgia de oclusão com implantes de colagénio ou derivados, existem tampões absorvíveis, onde a atividade é preservada de 3 dias a 6 meses ou tampões não absorvíveis ou tampões permanentes que são produzidos em silicone. Podem surgir contrariedades como deslocamento natural ou migração do tampão, canaliculite, criação de um biofilme e infeção e formação de granuloma piogénico (Jones et al., 2017);
- Óculos de câmara húmida: São óculos que tem as faces laterais fechadas e permitem reduzir a evaporação do filme lacrimal preservando a humidade ocular e auxiliam no desconforto (Ferreiro, 2014);
- Substitutos biológicos: São elementos que podem substituir as lágrimas e englobam fatores de crescimento, imunoglobulinas, proteínas da matriz extracelular e neurotrofinas que estão incluídos na conservação e reparação da superfície ocular, como o soro e a saliva (Jones et al., 2017). São vantajosos em caso de doença muito severa com modificações da superfície ocular (Valim et al., 2015);
- Lentes de contacto: Entre a lente e a superfície ocular é produzida uma área ocupada com lagrima artificial (Ezuddin, Alawa, & Galor, 2015) que em caso de patologia severa auxilia na proteção e hidratação do epitélio da córnea melhorando a comodidade e a acuidade visual e cicatrizando as lesões epiteliais (Jones et al., 2017);
- Luz pulsada: Utilizada para tratar DGM, com o auxílio de um aparelho eletrónico que dá a possibilidade de empregar a luz nas pálpebras restabelecendo o fluxo lipídico natural do filme lacrimal (Jones et al., 2017);

- Autotransplante de glândulas salivares submandibulares: É um processo cirúrgico que tem a capacidade de restituir a camada aquosa e de mucina na superfície ocular (Jones et al., 2017);
- Tarsorrafia: Consiste em fechar temporariamente ou permanentemente as pálpebras com recurso a cola, com duração de poucos dias, imobilizando os músculos elevatórios da pálpebra utilizando uma injeção de toxina botulínica, com uma duração de aproximadamente de 16 dias ou oclusão da pálpebra superior à pálpebra inferior, podendo ser permanente ou reaberta posteriormente é utilizada em casos extremos ou muito graves da doença (Jones et al., 2017).

Tabela 2. Recomendações de tratamento de acordo com o grau de gravidade (adaptado de Torres, 2012)

Classificação da gravidade	Tratamento
1	Educação; Modificações ambientais; Eliminação de medicações sistêmicas; Tratamento de doenças das pálpebras; Lágrimas artificiais
2	Quando os tratamentos propostos para o grau 1 forem ineficazes, associar: Anti-inflamatórios, Tetraciclina, Secretagogos Cirurgia de oclusão dos pontos lacrimais Óculos de câmara húmida
3	Quando os tratamentos propostos para o grau 2 forem ineficazes, associar: Substitutos biológicos Lentes de contato Oclusão permanente de ponto lacrimal
4	Quando os tratamentos propostos para o grau 3 forem ineficazes, associar: Anti-inflamatórios sistêmicos Luz pulsada Autotransplante de glândulas salivares submandibulares Tarsorrafia

4.5 Suplementação com lágrima

O conceito “lágrimas artificiais” não se ajusta à generalidade dos produtos que se reconhecem como tal, pois estes não têm como objetivo imitar a composição das lágrimas humanas. Grande parte tem a função de simplesmente lubrificar a superfície ocular, apesar de, recentemente terem sido desenvolvidos produtos com constituições eletrolíticas mais equivalentes à lágrima (Gilbard, 1994; Gilbard, Rossi, & Heyda, 1989).

Os lubrificantes oculares são o tratamento *standard* para a doença do olho seco. Exibem diversos mecanismos de ação como redução da fricção mecânica entre o globo ocular e pálpebras, conceção de uma barreira de proteção, aporte de substâncias parecidas com as da lágrima normal (Z. Liu & Pflugfelder, 1999), diminuição da osmolaridade elevada e diluição de agentes pró-inflamatórios, resíduos celulares e fragmentos externos. A lubrificação ocular eficiente diminui o número de lesões da superfície em aproximadamente 25% no primeiro mês de tratamento (Doughty & Glavin, 2009). Tem a capacidade de melhorar o conforto ocular e a qualidade de vida do doente, apesar de não ser frequente que os sintomas desapareçam por inteiro (J. D. Nelson & Gordon, 1992; J. Daniel Nelson, 1998; Schein et al., 1997).

Os lubrificantes oculares são formados por soluções tamponadas isotónicas ou hipotónicas que incluem eletrólitos, surfactantes e diversos tipos de agentes viscosos. Contêm conservantes com características antibacterianas para impossibilitar a contaminação bacteriana e expandir a sua validade. Dos múltiplos conservantes o BAC é um dos mais tóxicos, os *Polyquad*, *Purite* e *GenAqua* são considerados muito menos tóxicos. O uso crónico destes produtos resulta em toxicidade epitelial e provoca disfunção do epitélio da córnea e da conjuntiva, queratinização, infiltrado inflamatório e agrava os sintomas do olho seco. Deste modo, um dos avanços mais importantes no tratamento da doença reside na supressão dos conservantes das formulações tópicas comerciais, portanto, possibilita que a aplicação dos lubrificantes oculares possa ser melhor tolerada e com aplicações mais frequente, sem consequências tóxicas nos epitélios da superfície ocular (Schein et al., 1997).

A utilização de lubrificantes oculares com conservantes deve ser guardado somente para os utentes que exibam uma boa tolerância e quando não necessitam de aplicar mais do que quatro vezes por dia. Nos utentes com a patologia grave, deficiência do aclaramento lacrimal ou obstrução da drenagem não se adequa o uso de conservantes, estes podem originar toxicidade epitelial por maior tempo de exposição e inflamação da superfície ocular. Utesntes que utilizem lentes de contacto também não devem usar colírios

com conservantes. Os lubrificantes sem conservantes podem levar a fraca adesão à terapêutica porque são mais caros e estão acondicionados em recipientes unidose, razão pela qual a aplicação se torna mais difícil em utentes mais idosos. Como a instilação dos lubrificantes é um processo periódico e a secreção normal da lágrima é contínuo, com os lubrificantes existe a dificuldade de manter a superfície ocular bem lubrificada. Alternativas a esta limitação têm sido concebidas, por esse motivo, numerosas formulações exibem constituintes com características mucoadesivas que amplificam o tempo de retenção na superfície ocular, tem como consequência uma turvação temporária da visão que é raramente tolerada por alguns utentes, pois são formuladas como geles viscosos. Também são inseridas porções de hidroxipropilcelulose no fundo de saco conjuntival inferior, que é melhor tolerado por parte dos utentes, e que se diluem ao longo do dia de forma constante (Jones et al., 2017).

A eficácia terapêutica dos lubrificantes oculares pode ser avaliada pela competência em diminuir os sintomas, pelo conforto obtido após a sua aplicação, pelo número de aplicações necessárias ao longo do dia, pela capacidade de melhorar a estabilidade do filme lacrimal e reduzir o número de lesões da superfície ocular (Jones et al., 2017).

O **ácido hialurónico** (AH) é um mucopolissacarídeo repartido pelos tecidos conjuntivo, epitelial e neuronal. O AH é um relevante constituinte das articulações que se encontra em grande quantidade no líquido sinovial cobrindo as articulações, no humor vítreo e no humor aquoso (Rah, 2011). Tem potenciais características de cicatrização e é capaz de se ligar às células da superfície ocular. Na suplementação com lágrima, um grande número de colírios incluem o AH que vai amplificar a viscosidade e aperfeiçoar a lubrificação (Ho et al., 2013). Nestes colírios, o aumento da taxa de cisalhamento faz com que a viscosidade diminua, tal como acontece quando pestanejamos. Estudos indicam que colírios que contêm AH são bem tolerados e apresentam competência para melhorar os sintomas de olho seco (Lekhanont, Chuckpaiwong, Vongthongsri, & Sangiampornpanit, 2014).

A camada lipídica do filme lacrimal contribui para a prevenção da sua evaporação (Craig & Tomlinson, 1997). Portanto, para auxiliar a restabelecer a camada lipídica do filme lacrimal foram incluídos em certos colírios uma diversidade de lípidos (Benelli, 2011). Estes colírios são formulados como emulsões e são classificados de acordo com a dimensão das gotículas em macroemulsões (>100 nm), nanoemulsões (>10 nm e <100 nm) e microemulsões (<10 nm). Quando se instilam macroemulsões no olho, estas

provocam a visão turva pois as gotículas de maior dimensão dispersam a luz. Por essa razão, a dimensão das partículas, a concentração e o tipo de lípidos podem ser alterados para diminuir a causa que provoca a visão desfocada porque quanto menor for a dimensão das partículas, menor será o efeito de visão desfocada pois as gotículas têm tamanhos inferiores aos comprimentos de onda visíveis, impedindo que a luz se espalhe. Os diversos tipos de lípidos usados para mimetizar as secreções naturais compreendem fosfolipídeos (como a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina), ácidos gordos saturados (como o óleo de coco) e insaturados (como o azeite e o óleo de soja) e triglicerídeos. Vários estudos indicam que colírios à base de lípidos podem melhorar os sinais e sintomas do olho seco (Jones et al., 2017).

Os **carbómeros** derivam do ácido acrílico e formam um filme lacrimal fluído, viscoso e transparente que retém o tempo de rutura lacrimal, concede estabilidade à película lacrimal e evita a queratinização da córnea (Jones et al., 2017). Estas formulações aumentam a duração do alívio dos sintomas e diminui a frequência de utilização. Com o pestanejar, o gel torna-se fluído assegurando uma visão limpa sem ter a impressão de viscosidade no olho, tornando o filme lacrimal estável. Estas tem um tempo de retenção mais curto do que formulações que contêm lípidos e mais longo do que formulações com base em derivados da celulose (I. J. Wang, Lin, Hou, & Hu, 2007).

Os **lubrificantes com formulações lipídicas** para utentes com a doença que emerge de perturbações na camada lipídica do filme lacrimal está, muitas vezes, relacionada com visão turva transitória ajudando à rejeição por parte dos utentes (Doughty & Glavin, 2009).

As formulações hipotónicas ricas em eletrólitos têm sido o objeto de investimento da indústria farmacêutica, pois existem estudos que explicam a relevância da osmolaridade lacrimal e dos eletrólitos na conservação da superfície ocular saudável (Gilbard, 1994). Portanto, para a conservação e reparação do epitélio a aposta é no bicarbonato enquanto a competência de ampliar o glicogénio no glicocálice do epitélio da córnea, assim como a espessura das células da conjuntiva (Gilbard & Rossi, 1992), cooperando também para a redução da quantidade de lesões da superfície ocular e da osmolaridade do filme lacrimal a aposta recai nos lubrificantes hipotónicos ricos em eletrólitos (Gilbard et al., 1989).

Logo, o lubrificante perfeito precisa de englobar sódio, bicarbonato e outros eletrólitos, de ter competência para conservar um pH neutro ou ligeiramente alcalino, de ter um sistema polimérico que aumente o tempo de retenção, de não provocar visão turva,

de não possuir conservantes, de estar acondicionado em dispositivos de manipulação simples e exibir um custo reduzido (Tabela 3) (Jones et al., 2017).

Tabela 3. Principais lubrificantes oculares disponíveis em Portugal (adaptado de Torres, 2012)

Substância Ativa	Nome Comercial
Cloreto de Sódio 0,9%	Hydrabak
Álcool Polivinílico	Liquifilm
Carbómero	Vidisic Gel; Lacryvisc; Liposic; Siccafluid; Recugel
Carmelose	Celluvisc; Refresh Tears
Hipromelose	Davilose
Povidona	Oculotect; Filmabak
Hidroxipropilmetilcelulose	Genteal; Hidrocil (filac/MD/pensolac); Artelac; Tears Naturale II
Ácido Polivinílico/ N-acetilcisteína	Tirocular
Trealose	Thealoz
Hialuronato de sódio	Hyabak; Hyal-drop; Hylo-comod; Hylo-dual; Opticol; Oxyal;
Polietilenoglicol	Systane
Água de hamamelis	Optrex

4.6 Suplementação rica em ómega 3

O ómega 3 é reconhecido por possuir uma vasta gama de efeitos anti-inflamatórios, inclusivamente a inibição da produção de várias citocinas pró-inflamatórias e prevenção da proliferação de linfócitos T, procedimentos que estão envolvidos na patogénese da doença do olho seco (Jones et al., 2017).

O ser humano é incapaz de produzir ácidos gordos, por isso, deve ingeri-los de fontes alimentares, tais como, linhaça, nozes, sementes de chia e óleo de soja. O ómega 3 está presente em peixes, como atum, salmão, truta, sardinha e cavala, o ómega 6 está presente em óleos vegetais, como o óleo de cártamo e óleo de milho (Jones et al., 2017).

Segundo um estudo, utentes que pratiquem uma dieta rica em ácidos gordos, como é o caso do ómega 3 e baixa em ómega 6, têm uma baixa incidência da doença, enquanto

que utentes em que o ómega 3 é reduzido e o ómega 6 elevado, a incidência da doença aumenta exponencialmente (Miljanović et al., 2005).

Outros estudos indicam que em grupos de risco como mulheres após a menopausa e mais de 65 anos, uma dieta rica em ómega 3 e reduzida em ómega 6 está relacionada com um efeito benéfico no olho seco (Oxholm, Asmussen, Wiik, & Horrobin, 1998). Também é divulgado que a composição dos lípidos da glândula de Meibomius e da lágrima é afetado quando existe essa redução do ómega 3 e aumento do ómega 6 e que normaliza quando se invertem os papéis (Viau et al., 2011)

Os benefícios do ómega 3 na doença devem-se aos seus efeitos anti-inflamatórios, pois os medicamentos para esse efeito não podem ser utilizados por um longo período de tempo. Então, uma dieta rica em ómega 3 e reduzida em ómega 6 ou uma suplementação com ómega 3 pode ajudar neste campo (Barabino et al., 2003; Viau et al., 2011; Wojtowicz et al., 2011).

4.7 Qualidade de vida

A doença do olho seco pode ter um enorme impacto na visão, nas relações sociais, na produtividade do dia-a-dia, nas atividades físicas, no local de trabalho e na qualidade de vida (Miljanović, Dana, Sullivan, & Schaumberg, 2007). Com o aparecimento dos primeiros sintomas, sejam eles, irritações ligeiras, transitórias ou persistentes é irredutível a restrição da qualidade de vida (Gayton, 2009).

Um estudo realizou uma avaliação para calcular a qualidade de vidas dos utentes com olho seco. A pontuação dada a um individuo com uma saúde irrepreensível é de 1,0, já ao contrário, a morte tem uma pontuação de 0, isto é, a qualidade de vida é melhor quanto mais perto estiver a pontuação de 1,0. Contudo, o olho seco leve deteve 0,81 de pontuação, o olho seco moderado deteve 0,78 de pontuação e o olho seco grave deteve uma pontuação de 0,72. A relatividade das baixas pontuações quando comparadas com outras doenças indicam o impacto negativo da doença na qualidade de vida (Schiffman et al., 2003).

Segundo as pesquisas que se encontram disponíveis, o olho seco conduz a consequências na qualidade de vida, influencia a saúde, provoca dor e irritação, afeta a visão e o seu desempenho. A dor exaltada pela doença pode ter efeitos psicológicos e físicos devastadores, ao passo que, os problemas relacionados com a visão podem influenciar nas funções diárias, como, ler, conduzir, ver televisão e trabalhar com computadores e telemóveis. Porém, a vida social também pode ficar afetada devido aos

custos do tratamento e à duração dos sintomas. O conjunto de todas essas condições tem efeitos na qualidade de vida e por sua vez atingem a saúde pública (Stapleton et al., 2017).

5. Aconselhamento

5.1 Olho seco na farmácia

De acordo com um estudo do *The Pharmaceutical Journal* dois terços dos farmacêuticos comunitários, aconselham os utentes mais do que uma vez por semana, relativamente à doença do olho seco. No diagnóstico da doença, 81% dos farmacêuticos referiram sentir-se ligeiramente confiantes ou muito confiantes (J. Wolffsohn, Bilkhu, Wolffsohn, & Langley, 2016).

Outros estudos indicam que o diagnóstico diferencial da doença em farmácias no Reino Unido é deplorável e que somente 42% da equipa da farmácia concedeu um diagnóstico certo. Foi avaliada também a média do número de perguntas realizadas pelos farmacêuticos que fizeram um diagnóstico correto e o número foi semelhante aos que fizeram um diagnóstico incorreto, a diferença está na qualidade das perguntas, ou seja, os que efetuaram um diagnóstico correto questionaram sobre a duração dos sintomas, gravidade, lateralidade e se possui ou não secura (P. S. Bilkhu et al., 2014). Portanto, o que é importante na exposição de um correto diagnóstico é a especificidade das questões, um diagnóstico diferencial, pois existem respostas que têm mais relevância para o diagnóstico do que outras (Julio, Lluch, Cardona, Fornieles, & Merindano, 2012).

5.2 Farmacêutico como profissional de saúde

A farmácia comunitária é, frequentemente, o primeiro contacto do utente com um profissional de saúde, sendo o local de melhor acesso para os utentes e detém um estatuto relevante na saúde pública. O aconselhamento farmacêutico assenta na educação dos utentes para uma aplicação correta dos medicamentos, no incentivo para a adesão à terapêutica, na explicação de dúvidas, no sobreaviso para possíveis efeitos adversos ou interações e na ativa intervenção na saúde e bem-estar dos utentes (Zeind & Sciences, 2014).

No decorrer do tempo, o papel do farmacêutico tem vindo a desenvolver-se, estando cada vez mais centrado no utente. Anteriormente, sempre que surgia uma prescrição médica o farmacêutico focava-se apenas na avaliação final da prescrição e na certificação de uma correta dispensa de acordo com a mesma prescrição (Avalere Health, 2014).

As equipas das farmácias têm um papel preponderante na promoção da saúde e bem-estar, controlo e prevenção de doenças (Anderson, 2019). Sempre que o

aconselhamento farmacêutico é correto os utentes com patologias crónicas melhoram a adesão à terapêutica e, por sua vez, melhoram também os resultados terapêuticos (Silva, V Emília; Naves, O Janeth; Vidal, 2008).

A formação contínua destes profissionais de saúde é fundamental para seguir os avanços científicos e as preocupações da população, tal como a capacidade dos farmacêuticos na perceção da dispensa e na constituição do fármaco de modo a aperfeiçoar os serviços prestados, diminuindo e prevenindo a mortalidade relacionada com os medicamentos (Zeind & Sciences, 2014). Com esta constante formação, os farmacêuticos são notáveis na gestão terapêutica distinguindo-se com esta supremacia no seu conhecimento, de qualquer outro profissional de saúde (Schommer et al., 2010).

Os farmacêuticos tem competências de base a respeito de terapêuticas com medicamentos que lhe confere uma posição para dirigir o desenvolvimento, implementação e avaliação das atividades para uma melhor competência dos cuidados de saúde (Medina et al., 2013), concomitantemente com outros prestadores de cuidados de saúde, conseguem promover a farmacovigilância, a investigação, a monitorização e a segurança dos medicamentos (Ashp & Guide, 2010).

O contributo dos farmacêuticos na sociedade tem vindo a aumentar e com o seu foco sempre no utente, são considerados membros relevantes no sistema de prestadores de cuidados de saúde (Zeind & Sciences, 2014).

5.3 Aconselhamento farmacêutico

De todos os profissionais de saúde, os farmacêuticos são os que estão mais disponíveis para servir a população, isto concede-lhes a possibilidade de aconselhar os seus utentes sobre a correta utilização dos medicamentos, comunicar sobre cuidados de saúde e higiene de forma a evitar complicações e doenças e melhorar a sua condição de saúde geral, trocar informações e questionar sobre as suas necessidades (Leal, 2014).

O aconselhamento farmacêutico tem por base reforçar as capacidades do utente na orientação do seu tratamento e na resolução de dúvidas para melhorar ou preservar a sua saúde e a sua qualidade de vida. Este é um procedimento interativo onde a comunicação se faz nos dois sentidos e se cria uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente, com a intenção de que o utente conquiste a competência de se identificar como sujeito da sua própria saúde e se sinta sem constrangimento para

exprimir as suas dúvidas, dificuldades e necessidades, e em caso de necessidade, num sítio próprio e privativo (Tabela 4) (Leal, 2014).

Durante o processo de aconselhamento, o farmacêutico deve constatar que cada utente é um utente único, com histórias de vida, problemas de saúde, conjuntura social e necessidades específicas. Segundo a descrição de cada utente, existem diversos elementos que podem ser focados, contudo o assunto principal a ser evidenciado deve compreender as questões sobre a doença, o seu tratamento e as rotinas diárias. Todavia, é importante que o utente perceba a sua envolvimento no procedimento terapêutico e reconheça os processos decisivos da sua saúde e da sua doença (Leal, 2014).

De acordo com as Boas Práticas de Farmácia, durante o aconselhamento, o farmacêutico necessita de dar os seguintes esclarecimentos ao utente:

- A informação deve ser verbal e escrita durante todo o processo de atendimento e de dispensa de medicamento. Quando é verbal, a informação deverá ser constantemente completada com informação escrita, focada, clara e de simples perceção;
- A informação deve englobar a posologia, as precauções a ter com a toma dos medicamentos, a técnica própria de administração e o tempo do tratamento;
- As informações sobre os requisitos de conservação e prazos de validade dos fármacos dispensados;
- Alertar o utente para o dever de tomar periodicamente os fármacos prescritos pelo médico ou aconselhados pelo farmacêutico;
- As informações sobre efeitos adversos, contraindicações e interações, explicando de que modo se podem prevenir ou reduzir;
- Transmitir ao doente qual a finalidade, os benefícios e os cuidados particulares dos procedimentos de autovigilância, para apreciação do desenvolvimento do tratamento (OF, 2009).

Tabela 4. Benefícios do aconselhamento ao utente (adaptado de Silva, V Emília; Naves, O Janeth; Vidal, 2008)

Benefícios para o utente	Benefícios para o farmacêutico
Competência para adotar resoluções adequadas em relação ao seu plano terapêutico de medicamentos prescritos e não prescritos	Satisfação por auxiliar o utente e cooperar para seu bem-estar
Compreende a vantagem dos medicamentos para preservar ou promover o seu bem-estar	Satisfação por executar o seu dever profissional em absoluto
Percebe as diretrizes para dominar os possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas	Aperfeiçoa a confiança do utente nos serviços concedidos pelo farmacêutico
Permanece mais informado e cooperativo no tratamento e na manipulação da sua patologia	Reconhecimento e proximidade com outros profissionais de saúde

5.4 Fatores que influenciam o aconselhamento

Os farmacêuticos comunitários, para desempenharem essa função, devem deter um suporte de conhecimento dos procedimentos a tomar em cada patologia, informações sobre os fármacos e a competência para escolher um medicamento apropriado ou aconselhar o tratamento adequado (Kennedy & Moody, 2000).

A partir de uma vasta gama de produtos disponíveis no mercado, os farmacêuticos devem assumir a responsabilidade e ter a capacidade de fundamentar as suas preferências para a recomendação de MNSRM (Kennedy & Moody, 2000).

Para além disso, as suas preferências podem ser influenciadas por fatores como a experiência, a publicidade e questões financeiras, sociais e clínicas (Kennedy & Moody, 2000).

No aconselhamento existem fatores que influenciam os farmacêuticos na hora de recomendar, tais como, o princípio ativo, evidência de eficácia do produto, características dos utentes (como a idade, utilização de outros fármacos ou comorbilidades), forma farmacêutica do produto, facilidade na utilização e adequação ao utente, êxito na utilização do produto, feedback por parte dos utentes, medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), recomendação do médico de família, preço do produto para o utente, tempo disponível para o aconselhamento, confiança no fornecedor, reconhecimento da marca pelos utentes, aconselhamento habitual, lucro do produto, estatuto social do utente, venda por prazo de validade, influência de outros profissionais, pressão financeira por excesso de *stock*, promoção de produtos, acondicionamento atraente ou sob instruções superiores (Kennedy & Moody, 2000).

Para os farmacêuticos, quanto melhor for a perceção dos fatores que influenciam a sua recomendação, mais fácil será a decisão de quais as melhores formas de simplificar a inclusão na aplicação em farmácia comunitária, tendo como resultado o benefício tanto para os farmacêuticos como para os consumidores (Culverhouse & Wohlmuth, 2012).

Portanto, os principais motivos que influenciam o aconselhamento são os benefícios para a saúde (manutenção da saúde em geral, prevenção de patologias e tratamentos de condições menores), recomendações baseadas nas características do utente, evidência de eficácia do produto, procura pelo utente, protocolos de aconselhamento das farmácia, perfil do produto e empresa, custo para o utente, responsabilidade ética, abordagem holística (adição de um produto complementar), demografia e rentabilidade. Por outro lado, as principais barreiras são preocupações com

segurança, falta de conhecimento sobre segurança e eficácia, falta de evidências, falta de benefício claro para o doente, produtos que sejam tendência e limitações de tempo para o aconselhamento (Culverhouse & Wohlmuth, 2012).

Os farmacêuticos que aconselham frequentemente reconhecem muitos potenciais benefícios para os utentes considerando a recomendação uma parte essencial do aconselhamento (Culverhouse & Wohlmuth, 2012).

5.5 O papel do farmacêutico na venda cruzada

Uma venda cruzada difere de uma venda normal na afinidade criada entre o profissional e o consumidor. Habitualmente quando é proposto um produto ou serviço extra existe uma enorme complementaridade entre o produto solicitado pelo cliente e o produto proposto pelo profissional para, desse modo, aumentar a intenção de compra (X. Wang & Keh, 2017).

A utilização de técnicas de venda tem uma enorme capacidade para aumentar a produtividade e também para gerar novos estímulos. Está confirmado que as vendas cruzadas conseguem aumentar a rentabilidade de uma empresa (Patterson, Yu, & Kimpakorn, 2014).

Esta é uma técnica empregada em certos utentes com o propósito de propor a venda de um produto ou serviço complementar, ou seja, o farmacêutico identifica o problema do utente, resolve-o e aconselha um produto suplementar ajustado à sua situação (Rekha, 2015).

Se a venda cruzada for dirigida de maneira apropriada, o consumidor irá compreendê-la como um serviço e não como uma venda despropositada. Sempre que o utente fica satisfeito com a solução exibida pela instituição, permanece receptivo a propostas de venda cruzada, particularmente quando essas propostas estão relacionadas com as suas necessidades. Preservar um utente é bastante proveitoso, dado que a ligação entre a instituição e o comprador torna-se mais firme. Todavia, a instituição torna-se eficiente no reconhecimento das necessidades e preferências do comprador e, por esse motivo, torna-se apta para empregar práticas de vendas individualizadas (Kamakura, 2008).

O *cross-selling* pode ser elucidado com o cruzamento do relacionamento da instituição com os compradores e a quantidade de soluções adequadas ao seu problema. Nas empresas, as oportunidades de venda aumentam quando o investimento da empresa também aumenta, ou seja, se a empresa aumentar o número de soluções exequíveis para

a resolução dos problemas dos consumidores a sua relação com eles também vai aumentar (Heiman, 2005).

O *cross-selling* tem um lado positivo e um lado negativo, isto é deve ser utilizado de maneira lógica senão pode originar o efeito contrário ao seu propósito. Os consumidores quando são inundados com ofertas podem sentir-se constrangidos ou perder o interesse. O que resulta num erro grave é quando o profissional bombardeia o consumidor com produtos (Kamakura, 2008).

O êxito da venda cruzada resulta de 4 elementos substanciais, tais como: entender o consumidor, perceber as suas necessidades, pertinência das questões e expor uma razão válida para o consumidor comprar o que a empresa tem para oferecer (Heiman, 2005).

Compreender os seus compradores e cuidar cada um de forma única ajuda a aperfeiçoar a venda e a amplificar as oportunidades de venda. As empresas que não prescindem do seu tempo para conhecer os seus compradores acabam por perder parte da sua rentabilidade, portanto o sucesso de qualquer empresa assenta na planificação de estratégias (Dourado, 2017).

5.6 Venda cruzada de suplementação com lágrimas e outros medicamentos

A utilização de diversos medicamentos sistémicos e tópicos têm como consequência o olho seco podendo ser utilizada a suplementação lacrimal como auxílio (Tabela 5) (Fraunfelder et al., 2012).

Tabela 5. Medicamentos sistémicos que podem causar olho seco (Fraunfelder et al., 2012)

Medicamentos que podem provocar olho seco	
Anestésicos	Anti-parkinsonianos
Analgésicos	Antipiréticos
Anti-androgénicos	Imunodepressores
Antiarrítmicos	Antiespasmódicos
Anticolinérgicos	Antivirais
Antidepressivos	Ansiolíticos
Antipsicóticos	Broncodilatadores
Antieméticos	Descongestionantes
Anti-histamínicos	Diuréticos
Anti-hipertensores	Neurotoxinas
Antimaláricos	Opióides
Antimuscarínicos	Retinóides
Antineoplásicos	Sedativos hipnóticos

5.7 Desafios atuais da farmácia

Desde a crise financeira em Portugal foi fundamental decidir sobre os gastos em saúde, sendo necessário tomar providências como é o caso da realização de medidas para a redução de custos. Contudo, foi inevitável para o Estado português restabelecer medidas e executar planos de modo a regularizar a posição financeira do país. Para a saúde, existe um plano de igualdade social que estabelece lucros em saúde com o mínimo valor para os utentes, tornando o acesso à saúde igual e equitativo para todos os cidadãos (J. Ferreira, 2012).

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), os planos tomados para estabilizar a situação financeira não devem por em causa a acessibilidade bem como a aptidão dos cuidados de saúde, pois é sempre exigido o máximo de qualidade exequível dos serviços de saúde prestados aos utentes (WHO, 2009).

Atualmente, a situação das farmácias comunitárias deve-se, maioritariamente, às distintas alterações legislativas e obrigações legais estabelecidas nos últimos anos, como por exemplo, a venda de MNSRM fora das farmácias, a redução de preços e margens, implementação de margens regressivas, a liberalização da propriedade da farmácia, a dinamização do mercado de genéricos, a possibilidade de as farmácias realizarem descontos e aumento de custos fixos, conduzindo a uma degradação da posição financeira destes estabelecimentos (Dourado, 2017).

Com o Decreto-Lei nº 134/2005 de 16 de Agosto, a partir de 2005, passou a estar disponível a venda de medicamentos não sujeitos a receita medica fora das farmácias, tendo como principal objetivo a diminuição dos preços dos medicamentos e ampliar o acesso aos mesmos (Ministério da Saúde, 2005).

Com a entrada de locais de venda de MNSRM no mercado, consentida pelo decreto anterior, a competitividade e a concorrência aumentaram para as farmácias, que passaram a não ser lugares exclusivos de comercialização de medicamentos. Concedendo o poder às grandes cadeias comerciais e oferecendo o passaporte para se instalarem no comércio do medicamento com a abertura de locais em superfícies comerciais para a venda de MNSRM, conduzindo a quebras consideráveis para as farmácias (J. M. Costa, 2014).

Com o Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de Agosto, em 2007, houve alterações jurídicas em relação à propriedade da farmácia e aos descontos. A nova lei veio autorizar a aplicação de descontos e afirmar que qualquer pessoa singular ou sociedades comerciais

podem ser donos de farmácias, deixando o direito pela farmácia de ser exclusivamente de um farmacêutico (J. M. Costa, 2014; Ministério da Saúde, 2007).

A Nova Política do Medicamento que consiste na diminuição de preços dos medicamentos, é um plano de redução de custos levado a cabo pelo governo, porque entre 1999 e 2010, segundo o Infarmed, o estado foi suportando contínuos aumentos com as obrigações com medicamentos (J. M. Costa, 2014; Infarmed, 2010).

A base de sustentabilidade da farmácia é o medicamento e, como tal, as consecutivas diminuições de preço que tem ocorrido ao longo dos anos têm um importante contributo na solidez financeira das farmácias. Em 2011, foi implementado o Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro, impedindo as farmácias de ter margens fixas de venda e impondo a prática de margens regressivas, isto é quanto maior for o PVA do medicamento, menor será a margem para uma farmácia, conduzindo também a uma alteração das margens de venda (J. M. Costa, 2014; Saúde, 2011).

A sustentação económica das farmácias permanecem em risco, porque, segundo um estudo, o valor médio de um medicamento já está abaixo do valor que oferece a estabilidade para as farmácias (Barros, Martins, & Moura, 2012).

A diminuição dos preços de venda ao público faz com que as farmácias não consigam alcançar margens de lucro positivas e deste modo não conseguem garantir pagamento dos custos fixos dependentes do seu normal funcionamento. Com o resultado desta margem negativa que as impossibilita o pagamento dos seus custos fixos, estas vêm-se forçadas a fechar (J. M. Costa, 2014; Infarmed, 2017).

Para tomar como certo a continuidade das farmácias e, por conseguinte, o acesso dos utentes aos medicamentos, foi essencial renovar o seu padrão de negócio (Dourado, 2017).

5.8 Marketing aplicado à farmácia comunitária

O marketing usa como propósito a procura pelas carências dos consumidores compreendendo o mercado, o planeamento de uma estratégia direcionada para os clientes e a adição de importância ao artigo ou serviço com a intenção de ampliar as estratégias para prender a valia dos compradores e criar com qualidade. O marketing domina e fideliza os consumidores através de sistemas de planificação de ideias, bens, produtos ou serviços, pois ao conseguir obter as expectativas esperadas pelo consumidor nestes locais possibilita a preservação do público-alvo proporcionando experiências positivas (B.

Ferreira & Rodrigues, 2011). Existem diversos conceitos para o descrever, sintetizando, o marketing é um sistema de troca entre satisfação das necessidades do consumidor e os objetivos da instituição (Dourado, 2017).

O marketing apresenta-se como um instrumento que auxilia essencialmente num melhor atendimento e por sua vez numa melhoria da relação com o utente nas farmácias. As estratégias de marketing devem ser empregadas no aperfeiçoamento da qualidade do serviço farmacêutico e jamais como uma estratégia fraudulenta. Particularmente, nas farmácias é muito utilizado o marketing direto, porque existe um contato direto e personalizado no atendimento de cada utente. (Heemann & Garippe, 2002).

O ambiente envolvente das farmácias torna-se cada vez mais competitivo e como tal o marketing é fundamental para aumentar o retorno e a credibilidade da farmácia junto dos seus possíveis compradores (Sequeira, 2011).

Com esta competitividade as farmácias precisam de por em prática planos e estratégias exclusivas para bater as outras superfícies comerciais. Os farmacêuticos necessitam de estar preparados para agirem mais próximo dos utentes, isto sugere que devem sair de trás dos balcões. Estes necessitam de encontrar metodologias de gestão e definir o seu comércio à nova realidade, pois com a quantidade de produtos idênticos no mercado, os farmacêuticos tem que estar dispostos para marcar a diferença em relação às outras superfícies projetando estratégias ímpares na promoção dos seus serviços e produtos (Coelho & Almeida, 2010).

Segundo Mickey Smith, o marketing farmacêutico assume uma orientação lógica e indiscutível: o produto tem de ser o correto, a uma quantidade correta, no local correto, a um preço correto, no tempo correto (M. C. Smith, 2007).

A concorrência e competitividade farmacêutica leva a que o marketing seja usado como uma forma de comércio para obter uma maior fidelização dos utentes. Para possibilitar a oferta de serviços ou produtos em conformidade com as necessidades dos utentes, é essencial para as farmácias comunitárias, conhecer os seus utentes, gerindo assim a sua sustentabilidade (Sequeira, 2011).

Da mesma forma que os farmacêuticos, o marketing é uma matéria que se regula por procedimentos e origens que creditam que o desempenho da profissão é executado em analogia com os aspetos éticos e deontológicos. Destaca-se que os profissionais de marketing devem assumir a responsabilidade pela execução do princípio da confidencialidade, princípio da veracidade, princípio da licitude, princípio da integridade, princípio da honestidade e respeito pelos direitos do consumidor. Na prática das suas

funções não devem aproveitar dados confidenciais para seu próprio proveito sem consentimento das partes abrangidas, devem rejeitar qualquer tipo de informação que injurie os valores ou princípios aclamados pela instituição, devem negociar honestamente com todas as partes envolvidas no seu raio de atividade e nunca estimular procedimentos menos éticos e impedir conflitos de interesse. Para defender a reputação da profissão, é necessário que todos os profissionais procedam com integridade e ajam em conformidade com os princípios, honrando os direitos do consumidor, rejeitando estar envolvido ou compactuar com estratégias e metodologias fraudulentas ou apelando à manipulação de consumidores (Marketing, 2013).

É relevante destacar que o marketing não faculta somente serviços ou produtos, mas também experiências positivas, um utente dececionado ou insatisfeito rapidamente troca para a concorrência (Kotler & Armstrong, 2014).

É necessário ter em conta alguns fatores como a iluminação, cores, música e aromas, perceções e emoções nos utentes, até se poderem colocar em exposição os produtos. Para além disso, também se deve trabalhar noutros fatores como o preço, qualidade dos produtos, serviços e atendimento, admitindo que os produtos expostos se vendem por si só (Almeida & Marques, 2012).

De acordo com Regina Blessa, depois de entrar numa farmácia, 60% dos utentes dirigem-se diretamente ao balcão, enquanto os outros 40% andam pela farmácia. A duração média de permanência numa farmácia é de 7 minutos e o tempo médio de seleção de um produto é de 15 segundos, caso seja um MNSRM e caso se encontre exposto num local de destaque e ao alcance do comprador, confirmando-se assim que é essencial que tudo esteja calculado e delineado relativamente aos posicionamentos estratégicos dos produtos e promoções. É fundamental atuar ativamente na planificação estratégica das farmácias de modo a aliciar e fidelizar novos utentes e compradores, pois a janela de oportunidade é bastante curta (A. Costa, 2013).

6. Conclusão

O olho seco é uma doença inflamatória, com origem em diversos fatores que cruza gerações. Detém um impacto no dia-a-dia dos utentes transpondo o desconforto e as alterações da visão, pode influenciar as funções dos utentes reduzindo a qualidade de vida.

Ao longo dos anos, a definição da doença do olho seco tem sofrido alterações devido à crescente incidência e prevalência na população, obrigando a novas pesquisas e à atualização de conhecimentos relativos às causas e fatores de risco associados.

Para além dos fatores de risco e causas associadas à doença, esta pode provir de outras patologias ou pode estar associada a determinadas opções comportamentais tomadas pelos utentes.

O diagnóstico é realizado de acordo com os exames clínicos, o TFBUT e o teste de Schirmer, porém os farmacêuticos, por intermédio de um diagnóstico diferenciado conforme os sinais e sintomas, relacionam cada um à sua possível causa para, deste modo, adequar o melhor tratamento possível ao indivíduo. Não obstante, sempre que subsistam incertezas no que diz respeito à história clínica ou aos sintomas, o indivíduo deve ser encaminhado para um especialista.

O farmacêutico aconselha o tratamento de acordo com a severidade e os sintomas da patologia respondendo sempre às necessidades do utente, admitindo que estes podem ser moderados, contudo é pouco frequente que possam ser suprimidos. O tratamento com lágrimas artificiais é reconhecido como o tratamento padrão, existindo um grande leque de opções no mercado. A procura de estratégias ambientais e comportamentais é outro fator que auxilia no tratamento, sendo que os outros modelos de tratamento são utilizados em casos de gravidade superior.

A doença do olho seco, tal como outras patologias, pode ter um enorme impacto na qualidade de vida dos utentes, por isso o farmacêutico ao ser o profissional de saúde mais próximo e acessível para o utente, tem que ter a competência para diagnosticar e decidir qual o melhor tratamento para cada indivíduo.

É interessante observar as mudanças que ocorreram nas farmácias como um todo e na ótica do farmacêutico em particular. A relação de confiança que se desenvolve entre o farmacêutico e o utente permite analisar a evolução do papel do farmacêutico que com o passar do tempo deixou de se centrar apenas as prescrições médicas e alargou o seu aconselhamento com o foco sempre no utente e nas suas necessidades.

Devido à atual situação das farmácias em Portugal e para garantir a sustentabilidade das farmácias foi necessário atualizar o seu modelo de negócio baseado na relação de confiança referida anteriormente. O *cross-selling* vai possibilitar o aumento da rentabilidade da empresa, mas deve ser utilizado com moderação pois pode ter efeitos positivos e negativos.

Contudo, a delineação de estratégias como o aconselhamento especializado coadjuvam no aumento das oportunidades de venda e no aprimoramento da venda elevando as empresas ao sucesso.

7. Referências Bibliográficas

- Abelson, M. B., Ousler, G. W., Nally, L. A., Welch, D., & Krenzer, K. (2002). Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 506 B, 1121–1125. <https://doi.org/10.1097/00003226-200011002-00004>
- Adams, A. D. (1979). The Morphology of Human Conjunctival Mucus. *Archives of Ophthalmology*, 97(4), 730–734. <https://doi.org/10.1001/archopht.1979.01020010382023>
- Almeida, J., & Marques, N. (2012). Merchadising no Ponto-De-Venda: Uma Ferramenta Estratégica.
- Anderson, C. (2019). *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. (Springer, Ed.), *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* (Vol. 72). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v72i2.2889>
- Argüeso, P., & Gipson, I. K. (2001). Epithelial mucins of the ocular surface: Structure, biosynthesis and function. *Experimental Eye Research*, 73(3), 281–289. <https://doi.org/10.1006/exer.2001.1045>
- Arita, R., Morishige, N., Koh, S., Shirakawa, R., Kawashima, M., Sakimoto, T., ... Tsubota, K. (2015). Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: A multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology*, 122(5), 925–933. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.12.018>
- Arruda, G. V., & Rocha, E. M. (2010). Olho seco : etiopatogenia e tratamento.
- Ashp, T. H. E., & Guide, D. (2010). Pharmacist ' s Role in Quality Improvement. *American Society of Health-Sytem Pharmacists*.
- Avalere Health. (2014). Exploring Pharmacists' Role in a Changing Healthcare Environment, (May), 1–30.
- Barabino, S., Rolando, M., Camicione, P., Ravera, G., Zanardi, S., Giuffrida, S., & Calabria, G. (2003). Systemic linoleic and γ -linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*, 22(2), 97–101. <https://doi.org/10.1097/00003226-200303000-00002>
- Barros, P. P., Martins, B., & Moura, A. (2012). Evolução do sector das farmácias – revisitar o estudo “ A situação concorrencial no sector das farmácias ” de 2005. *Nova School of Business Aand Economics*.
- Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A., & Brignole-Baudouin, F. (2010).

- Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29(4), 312–334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>
- Begley, C. G., Chalmers, R. L., Abetz, L., Venkataraman, K., Mertzanis, P., Caffery, B. A., ... Simpson, T. (2003). The Relationship between Habitual Patient-Reported Symptoms and Clinical Signs among Patients with Dry Eye of Varying Severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 44(11), 4753–4761. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0270>
- Belmonte, C., Nichols, J. J., Cox, S. M., Brock, J. A., Begley, C. G., Bereiter, D. A., ... Wolffsohn, J. S. (2017). TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocular Surface*, 15(3), 404–437. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.002>
- Benelli, U. (2011). Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clinical Ophthalmology*, 5(1), 783–790. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S13773>
- Bernardi, F. R., & Brock, C. M. (2016). Dry Eye : Diagnosis and Management, 2–8.
- Bilkhu, P. S., Wolffsohn, J. S., Tang, G. W., & Naroo, S. A. (2014). Management of dry eye in UK pharmacies. *Contact Lens and Anterior Eye*, 37(5), 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2014.06.002>
- Bilkhu, P., Wolffsohn, J. S., Taylor, D., Gibson, E., Hirani, B., & Naroo, S. A. (2013). The management of ocular allergy in community pharmacies in the United Kingdom. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(2), 190–194. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9742-z>
- Billington, S., & Edmondson-jones, P. (2010). Community pharmacy Local government 's new public health role.
- Blehm, C., Vishnu, S., Khattak, A., Mitra, S., & Yee, R. W. (2005). Computer vision syndrome: A review. *Survey of Ophthalmology*, 50(3), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.02.008>
- Brauninger, G. E., Shah, D. O., & Kaufman, H. E. (1972). Direct physical demonstration of oily layer on tear film surface. *American Journal of Ophthalmology*, 73(1), 132–134. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(72\)90315-7](https://doi.org/10.1016/0002-9394(72)90315-7)
- Bron, A. J., & Tiffany, J. M. (2004). The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocular Surface*, 2(2), 149–164. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70150-7](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70150-7)
- Bron, Anthony J., de Paiva, C. S., Chauhan, S. K., Bonini, S., Gabison, E. E., Jain, S., ... Sullivan, D. A. (2017). TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocular Surface*, 15(3), 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- Bron, Anthony J., Evans, V. E., & Smith, J. A. (2003). Grading of corneal and

- conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*, 22(7), 640–650.
<https://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>
- Bron, Anthony J. (2015). The Definition and Classification of Dry Eye Disease, 1.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-44106-0>
- Butovich, I. A., & Ham, B. M. (2009). Understanding and Analyzing Meibomian Lipids-
 A Review, 33(5), 405–420.
<https://doi.org/10.1080/02713680802018419>.Understanding
- Chan, T. C. Y., Chow, S. S. W., Wan, K. H. N., & Yuen, H. K. L. (2019). Update on the
 association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction.
- Chang, M., Lee, H., Park, M. S. o., & Baek, S. (2014). The clinical characteristics and
 new classification of sticky eyelid syndrome in East Asian patients. *Acta
 Ophthalmologica*, 92(8), e667–e670. <https://doi.org/10.1111/aos.12439>
- Coelho, N., & Almeida, M. (2010). Os novos caminhos do Marketing Farmacêutico. *UP
 Pharma*, 120.
- Cohen, A. J., & Weinberg, D. A. (2011). *Evaluation and Management of Blepharoptosis*.
 Springer.
- Conrady, C. D., Joos, Z. P., & Patel, B. C. K. (2016). Review : The Lacrimal Gland and
 Its Role in Dry Eye, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7542929>
- Costa, A. (2013). *O Impacto do Merchandising e Promoção de Vendas na Farmácia*
 (Tese de Mestrado). Universidade do Porto.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Costa, J. M. (2014). *A reorganização da farmácia comunitária face à nova realidade
 económica* (Tese de Mestrado). Universidade Fernando Pessoa.
- Costa, M. A., Reis, R. F., Furtado, M. J., Menéres, M. J., Torres, P., & Aguiar, C. (2012).
 Efeitos da Medicação Tópica Antiglaucomatosa na Superfície Ocular. *Oftalmologia*,
 36, 117–122.
- Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C. K., ... Stapleton,
 F. (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocular Surface*,
 15(3), 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
- Craig, J. P., & Tomlinson, A. (1997). Importance of the lipid layer in human tear film
 stability and evaporation.
- Culverhouse, S. E., & Wohlmuth, H. (2012). Factors affecting pharmacists’
 recommendation of complementary medicines - a qualitative pilot study of
 Australian pharmacists. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12, 6–12.

- Dartt, D. A. (2002). Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Progress in Retinal and Eye Research*, 21(6), 555–576. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00038-1](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00038-1)
- Doane, M. G. (1980). Interaction of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *American Journal of Ophthalmology*, 89(4), 507–516. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(80\)90058-6](https://doi.org/10.1016/0002-9394(80)90058-6)
- Doughty, M. J., & Glavin, S. (2009). Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: A systematic review. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 29(6), 573–583. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2009.00683.x>
- Dourado, A. S. C. (2017). *O Papel Do Farmacêutico No Marketing Da Farmácia Comunitária* (Tese de Mestrado). Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Eduardo M. Rocha, Monica Alves, J. David Rios, Darlene A. Dartt, et al. (2008). The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocular Surface*. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- El-Annan, J., Goyal, S., Zhang, Q., Freeman, G. J., Sharpe, A. H., & Dana, R. (2010). Regulation of T-cell chemotaxis by programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) in dry eye-associated corneal inflammation. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51(7), 3418–3423. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3684>
- Eye, I. D. (2007). *Ocular Surface*, 5(2).
- Ezuddin, N. S., Alawa, K. A., & Galor, A. (2015). Therapeutic Strategies to Treat Dry Eye in an Aging Population. *Drugs and Aging*, 32(7), 505–513. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0277-6>
- Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., & Rose, N. R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *American Journal of Pathology*, 173(3), 600–609. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071008>
- Farmacêuticos, O. Dos. (2009). Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Conselho Nacional Da Qualidade*, 3ª Edição, 3ª Edição, 53.
- Fatt, I., & Bieber, M. T. (1968). The steady-state distribution of oxygen and carbon dioxide in the in vivo cornea. *Experimental Eye Research*, 7(1), 103–112. [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(68\)80032-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(68)80032-6)
- Ferrari, G., Hajrasouliha, A. R., Sadrai, Z., Ueno, H., Chauhan, S. K., & Dana, R. (2013). Nerves and neovessels inhibit each other in the cornea. *Investigative Ophthalmology*

- and *Visual Science*, 54(1), 813–820. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8379>
- Ferreira, B., & Rodrigues, M. (2011). *Fundamentos de Marketing*. E. Sílabo.
- Ferreira, J. (2012). *Análise Económica do Medicamento em Portugal* (Tese de Mestrado) Universidade do Algarve. <https://doi.org/10.1111/cod.12256>
- Ferreiro, F. (2014). Lubricantes oculares en el tratamiento del ojo seco. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*.
- Fluckinger, M., Haas, H., Merschak, P., Glasgow, B. J., & Redl, B. (2004). Human tear lipocalin exhibits antimicrobial activity by scavenging microbial siderophores. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(9), 3367–3372. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.9.3367-3372.2004>
- Foulsham, W., Coco, G., Amouzegar, A., Chauhan, S. K., Eye, M., & Infirmary, E. (2018). When clarity is crucial : regulating ocular surface immunity, 39(4), 288–301. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.11.007>.When
- Fox, R. I., Howell, F. V., Bone, R. C., & Michelson, P. E. (1984). Primary sjogren syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 14(2), 77–105. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(84\)90001-5](https://doi.org/10.1016/0049-0172(84)90001-5)
- Fraunfelder, F. T., Sciubba, J. J., & Mathers, W. D. (2012). The role of medications in causing dry eye. *Journal of Ophthalmology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/285851>
- Fujihara, T., Murakami, T., Nagano, T., Nakamura, M., & Nakata, K. (2002). INS365 suppresses loss of corneal epithelial integrity by secretion of mucin-like glycoprotein in a rabbit short-term dry eye model. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 18(4), 363–370. <https://doi.org/10.1089/10807680260218524>
- Gayton, J. L. (2009). Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*, 3(1), 405–412. <https://doi.org/10.2147/opth.s5555>
- Geerling, G., Tauber, J., Baudouin, C., Goto, E., Matsumoto, Y., O'Brien, T., ... Nichols, K. K. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: Report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(4), 2050–2064. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997g>
- Gentil, R. M., Okawa, C. S. G., Carvalho, C. M., & Barison, D. M. (2011). Síndrome da visão do computador. *Science in Health*, 2(1), 64–66.
- Gilbard, J. P. (1994). Human tear film electrolyte concentrations in health and dry-eye disease.

- Gilbard, J. P., & Rossi, S. R. (1992). An Electrolyte-based Solution that Increases Corneal Glycogen and Conjunctival Goblet-cell Density in a Rabbit Model for Keratoconjunctivitis Sicca. *Ophthalmology*, 99(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(92\)31929-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(92)31929-3)
- Gilbard, J. P., Rossi, S. R., & Heyda, K. G. (1989). Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *American Journal of Ophthalmology*, 107(4), 348–355. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90657-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90657-0)
- Glasgow, B. J., Marshall, G., Gasymov, O. K., Abduragimov, A. R., Yusifov, T. N., & Knobler, C. M. (1999). Tear lipocalins: Potential lipid scavengers for the corneal surface. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 40(13), 3100–3107.
- Gordon, Y. J., Romanowski, E. G., & McDermott, A. M. (2005). Mini review: A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Current Eye Research*, 30(7), 505–515. <https://doi.org/10.1080/02713680590968637>
- Gutgesell, V. J., Stern, G. A., & Ian Hood, C. (1982). Histopathology of meibomian gland dysfunction. *American Journal of Ophthalmology*, 94(3), 383–387. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(82\)90365-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(82)90365-8)
- Heemann, A., & Garippe, G. (2002). Marketing concerning of Pharmacy. *Visão Acadêmica*, 3(2), 119–122.
- Heiman, M. (2005). Help Your Customers Think Bigger : Increased revenues and profits by cross-selling and up-selling.
- Hiroto Obata, M.D., P. D. (2002). Anatomy and Histopathology of Human Meibomian Gland. <https://doi.org/10.1097/01>
- Ho, W. T., Chiang, T. H., Chang, S. W., Chen, Y. H., Hu, F. R., & Wang, I. J. (2013). Enhanced corneal wound healing with hyaluronic acid and high-potassium artificial tears. *Clinical and Experimental Optometry*, 96(6), 536–541. <https://doi.org/10.1111/cxo.12073>
- Hovanesian, J. A., Shah, S. S., & Maloney, R. K. (2001). Symptoms of dry eye and recurrent erosion syndrome after refractive surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 27(4), 577–584. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(00\)00835-X](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(00)00835-X)
- Infarmed. (2010). Análise do mercado de medicamentos no âmbito do serviço nacional de saúde em ambulatório.
- Infarmed. (2017). Meio ambulatório monitorização do consumo de medicamentos abril

- 2017.
- Jaenen, N., Baudouin, C., Pouliquen, P., Manni, G., Figueiredo, A., & Zeyen, T. (2007). Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *European Journal of Ophthalmology*, 17(3), 341–349. <https://doi.org/10.1177/112067210701700311>
- Jones, L., Downie, L. E., Korb, D., Benitez-del-Castillo, J. M., Dana, R., Deng, S. X., ... Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocular Surface*, 15(3), 575–628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
- Julio, G., Lluch, S., Cardona, G., Fornieles, A., & Merindano, D. (2012). Item by item analysis strategy of the relationship between symptoms and signs in early dry eye. *Current Eye Research*, 37(5), 357–364. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.654884>
- Kaiserman, I., Kaiserman, N., Nakar, S., & Vinker, S. (2005). Dry eye in diabetic patients. *American Journal of Ophthalmology*, 139(3), 498–503. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.10.022>
- Kamakura, W. A. (2008). Cross-Selling. *Journal of Relationship Marketing*. <https://doi.org/10.1300/J366v06n03>
- Kennedy, E., & Moody, M. (2000). An investigation of the factors affecting community pharmacists' selection of over the counter preparations. *Pharmacy World and Science*, 22(2), 47–52. <https://doi.org/10.1023/A:1008718712778>
- Kjærgaard, S. K., Hempel-Jørgensen, A., Mølhav, L., Andersson, K., Juto, J. E., & Stridh, G. (2004). Eye trigeminal sensitivity, tear film stability and conjunctival epithelium damage in 182 non-allergic, non-smoking Danes. *Indoor Air*, 14(3), 200–207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2004.00236.x>
- Knop, N., & Knop, E. (2000). Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue in the Human Eye, 41(6), 1270–1279.
- Knop, N., Korb, D. R., Blackie, C. A., & Knop, E. (2012). The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. *Cornea*, 31(6), 668–679. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31823f8d8c>
- Kotler, P., & Armstrong, G. (2014). *Principles of Marketing*. Pearson.
- Kugadas, A., Gadjeva, M., & Hospital, W. (2016). Impact of Microbiome on Ocular Health. *The Ocular Surface*, 14(3), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.04.004.Impact>
- Kureshi, A. K., Dziasko, M., Funderburgh, J. L., & Daniels, J. T. (2015). Human corneal

- stromal stem cells support limbal epithelial cells cultured on RAFT tissue equivalents. *Nature Publishing Group*, (October), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep16186>
- Leal, M. (2014). *O Farmacêutico em Farmácia Comunitária Experiência Pessoal e Profissional* (Tese de Mestrado) Universidade da Beira Interior.
- Lekhanont, K., Chuckpaiwong, V., Vongthongsri, A., & Sangiampornpanit, T. (2014). Effects of sodium hyaluronate on wavefront aberrations in dry eye patients. *Optometry and Vision Science*, 91(1), 39–46. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000101>
- Lemp, M. (1995). Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes.
- Lemp, M. A., Baudouin, C., Baum, J., Dogru, M., Foulks, G. N., Kinoshita, S., ... Toda, I. (2007). The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 75–92. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70081-2)
- Letendre, E. D. (1985). The importance of iron in the pathogenesis of infection and neoplasia. *Journal de Pharmacologie*.
- Levin, M. H., & Verkman, A. S. (2004). Aquaporin-dependent water permeation at the mouse ocular surface: In vivo microfluorimetric measurements in cornea and conjunctiva. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 45(12), 4423–4432. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0816>
- Liu, H., Begley, C., Chen, M., Bradley, A., Bonanno, J., McNamara, N. A., ... Simpson, T. (2009). A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50(8), 3671–3679. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2689>
- Liu, Z., & Pflugfelder, S. C. (1999). Corneal surface regularity and the effect of artificial tears in aqueous tear deficiency¹¹The authors have no propriety interest in any of the products or equipment mentioned in this article. *Ophthalmology*, 106(5), 939–943. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00513-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00513-8)
- Loh, K. Y., & Reddy, S. C. (2008). Understanding and preventing computer vision syndrome. *Malaysian Family Physician*, 3(3), 128–130.
- Lu, Q., Yin, H., Grant, M. P., & Elisseeff, J. H. (2017). An in Vitro Model for the Ocular Surface and Tear Film System. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06369-8>
- Man, R. E. K., Veerappan, A. R., Tan, S. P., Fenwick, E. K., Sabanayagam, C., Chua, J., ... Tong, L. (2017). Incidence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Asian Malays from the Singapore Malay Eye Study. *Ocular Surface*, 15(4), 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.04.004>
- Mantelli, F., & Argüeso, P. (2008). Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8(5), 477–483. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32830e6b04>
- Mantelli, F., Massaro-Giordano, M., Macchi, I., Lambiase, A., & Bonini, S. (2013). The cellular mechanisms of dry eye: From pathogenesis to treatment. *Journal of Cellular Physiology*, 228(12), 2253–2256. <https://doi.org/10.1002/jcp.24398>
- Marketing, A. P. dos P. de. (2013). Código de conduta.
- Mastropasqua, L., Nubile, M., Lanzini, M., Carpineto, P., Ciancaglini, M., Pannellini, T., ... Dua, H. S. (2006). Epithelial Dendritic Cell Distribution in Normal and Inflamed Human Cornea: In Vivo Confocal Microscopy Study. *American Journal of Ophthalmology*, 142(5). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.06.057>
- Matsumoto, Y., Dogru, M., Goto, E., Ishida, R., Kojima, T., Onguchi, T., ... Tsubota, K. (2006). Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea*, 25(6), 644–650. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000208822.70732.25>
- Mayorga, M. (2008). Película lagrimal: estructura y funciones. *Ciencia y Tecnología Para La Salud Visual y Ocular*, (11), 121–131. <https://doi.org/10.19052/sv.1373>
- McCulley, J. P., Shine, W., & Smith, R. E. (1997). A compositional based model for the tear film lipid layer. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 95, 79–93.
- Mcdermott, A. M. (2013). Antimicrobial Compounds in Tears. *Experimental Eye Research*, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.07.014>.Antimicrobial
- Medina, M. S., Plaza, C. M., Stowe, C. D., Robinson, E. T., De Lander, G., Beck, D. E., ... Johnston, P. (2013). The Expanding Role of Pharmacists in a Transformed Health Care System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 77(8). <https://doi.org/10.5688/ajpe778162>
- Messmer, E. M. (2015). Pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye. *Deutsches Arzteblatt International*, 112(5), 71–82. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0071>
- Michael A. Lemp, M. D. and G. N. F. (2008). The Definition and Classification of Dry

- Eye Disease, (April). https://doi.org/10.1007/978-3-662-44106-0_1
- Miljanović, B., Dana, R., Sullivan, D. A., & Schaumberg, D. A. (2007). Impact of Dry Eye Syndrome on Vision-Related Quality of Life. *American Journal of Ophthalmology*, 143(3). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.060>
- Miljanović, B., Trivedi, K. A., Dana, M. R., Gilbard, J. P., Buring, J. E., & Schaumberg, D. A. (2005). Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(4), 887–893. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.4.887>
- Millán, A., Viso, E., Gude, F., Parafita-Fernández, A., Moraña, N., & Rodríguez-Ares, M. T. (2018). Incidence and risk factors of dry eye in a Spanish adult population: 11-year follow-up from the Salnés eye study. *Cornea*, 37(12), 1527–1534. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001713>
- Millar, T. J., & Schuett, B. S. (2015). The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film - A review. *Experimental Eye Research*, 137, 125–138. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.05.002>
- Mindy Call, Katy Fischesser, Matthew O. Lunn, W. W.-Y. K. (2016). A unique lineage gives rise to the meibomian gland. *Molecular Vision*, 22:168-176.
- Ministério da Saúde. (2005). Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. *Diário Da República*, 1ª Série(156), 4763–4765.
- Ministério da Saúde. (2007). Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. *Diário Da República*, 1ª Série, (168), 6083–6091.
- Montés-Micó, R. (2007). Role of the tear film in the optical quality of the human eye. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33(9), 1631–1635. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.06.019>
- Morris, J. E., Zobel, S., Yin, X.-T., Zakeri, H., Summers, B. C., Leib, D. A., & Stuart, P. M. (2012). Mice with Mutations in Fas and Fas Ligand Demonstrate Increased Herpetic Stromal Keratitis following Corneal Infection with HSV-1. *The Journal of Immunology*, 188(2), 793–799. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102251>
- Moss, S. E., Klein, R., & Klein, B. E. K. (2000). Prevalance of and risk factors for dry eye syndrome. *Archives of Ophthalmology*, 118(9), 1264–1268. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.9.1264>
- Moss, Scot E., Klein, R., & Klein, B. E. K. (2008). Incidence of dry eye in an older population. *Optometry and Vision Science*, 85(8), 668–674. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318181a947>

- Murube, J., Németh, J., Höh, H., Kaynak-Hekimhan, P., Horwath-Winter, J., Agarwal, A., ... Van Setten, G. (2005). The triple classification of dry eye for practical clinical use. *European Journal of Ophthalmology*, 15(6), 660–667. <https://doi.org/10.1177/112067210501500602>
- Nagyová, B., & Tiffany, J. M. (1999). Components responsible for the surface tension of human tears. *Current Eye Research*, 19(1), 4–11. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.1.4.5341>
- Nelson, J. D., & Gordon, J. F. (1992). Topical fibronectin in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *American Journal of Ophthalmology*, 114(4), 441–447. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71856-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71856-2)
- Nelson, J. Daniel. (1998). Impression Cytology.
- Nichols, K. K., Nichols, J. J., & Mitchell, G. L. (2004). The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea*, 23(8), 762–770. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000133997.07144.9e>
- Obata, H. (2006). Anatomy and Histopathology of the Human Lacrimal Gland. *Cornea*, 25(1), S82–S89. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000247220.18295.d3>
- Ophthalmology, C. (2009). Etiology , prevalence , and treatment of dry eye disease, 405–412.
- Oxholm, P., Asmussen, K., Wiik, A., & Horrobin, D. F. (1998). Essential fatty acid status in cell membranes and plasma of patients with primary Sjogren’s syndrome. Correlations to clinical and immunologic variables using a new model for classification and assessment of disease manifestations. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 59(4), 239–245. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(98\)90136-3](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(98)90136-3)
- P. Ewen King-Smith, PhD, Melissa D. Bailey, OD, PhD, and Richard J. Braun, P. (2013). Four Characteristics and a Model of an Effective Tear Film Lipid Layer (TFLL). *Ocular Surface*.
- Patterson, P., Yu, T., & Kimpakorn, N. (2014). Killing two birds with one stone: Cross-selling during service delivery. *Journal of Business Research*, 67(9), 1944–1952. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2013.11.013>
- Paulsen, A. J., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G. H., Klein, B. E. K., Klein, R., & Dalton, D. S. (2014). Dry eye in the beaver dam offspring study: Prevalence, risk factors, and health-related quality of life. *American Journal of Ophthalmology*, 157(4), 799–806. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.023>

- Pellegrini, G., Golisano, O., Paterna, P., Lambiase, A., Bonini, S., Rama, P., & De Luca, M. (1999). Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *Journal of Cell Biology*, 145(4), 769–782. <https://doi.org/10.1083/jcb.145.4.769>
- Pharma, I., & Biotherapeutics, E. (2013). Tear Film & Ocular Surface : Basic Science and Clinical Relevance Taormina 2013.
- Priyanka Chhadva, MD, Raquel Goldhardt, MD, and Anat Galor, M. (2018). Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease, 124, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.05.031>.Meibomian
- Quadrado, M. J. (2016). Olho seco. *Oftalmologia*.
- Rachel L. Redfern, Rose Y. Reins, and A. M. M. (2011). Toll-Like Receptor Activation Modulates Antimicrobial Peptide Expression by Ocular Surface Cells. *Experimental Eye Research*. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Rah, M. J. (2011). A review of hyaluronan and its ophthalmic applications. *Optometry*, 82(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2010.08.003>
- Rekha, K. G. (2015). Cross Selling of Financial Products – A Study Based on Customers in Kerala. *International Journal of Science and Research*, 4(3), 2428–2430.
- Rivas, L., López-García, J. S., Murube, J., & García-Lozano, I. (2007). Different conjunctival adaptive response in patients with aqueous-deficient and with mucous-deficient dry eyes. *European Journal of Ophthalmology*, 17(2), 160–170. <https://doi.org/10.1177/112067210701700203>
- Rolando, M., & Zierhut, M. (2001). The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Survey of Ophthalmology*, 45(SUPPL. 2), 203–210. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00203-4](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00203-4)
- Rosenfield, M. (2011). Computer vision syndrome: A review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 31(5), 502–515. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x>
- Ruffilli, I. (2019). Sjögren syndrome and MIG.
- Sack, R. A., Beaton, A., Sathe, S., Morris, C., Willcox, M., & Bogart, B. (2000). Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Progress in Retinal and Eye Research*, 19(6), 649–668. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(00)00006-9)
- Saúde, M. da. (2011). Decreto-Lei nº 112/2011 - Revisão da Política do Medicamento.
- Schaumberg, D. A., Buring, J. E., Sullivan, D. A., & Reza Dana, M. R. (2001). Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *Journal of the American Medical*

- Association*, 286(17), 2114–2119. <https://doi.org/10.1001/jama.286.17.2114>
- Schaumberg, D. A., Sullivan, D. A., Buring, J. E., & Dana, M. R. (2003). Prevalence of dry eye syndrome among US women. *American Journal of Ophthalmology*, 136(2), 318–326. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00218-6)
- Schein, O. D., Tielsch, J. M., Munoz, B., Bandeen-Roche, K., & West, S. (1997). Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly: A population-based perspective. *Ophthalmology*, 104(9), 1395–1401. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(97\)30125-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(97)30125-0)
- Schiffman, R. M., Walt, J. G., Jacobsen, G., Doyle, J. J., Lebovics, G., & Sumner, W. (2003). Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology*, 110(7), 1412–1419. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00462-7)
- Schommer, J. C., Planas, L. G., Johnson, K. A., Doucette, W. R., Gaither, C. A., Kreling, D. H., & Mott, D. A. (2010). Pharmacist Contributions to the U.S. Health Care System. *INNOVATIONS in Pharmacy*, 1(1), 13–14. <https://doi.org/10.24926/iip.v1i1.190>
- Sequeira, C. F. P. R. D. C. (2011). *O novo paradigma da Farmácia em Portugal e os actuais desafios colocados à sua Gestão* (Tese de Licenciatura) Universidade Fernando Pessoa.
- Silva, V Emília; Naves, O Janeth; Vidal, J. (2008). O papel do farmacêutico comunitário no aconselhamento ao paciente. *Conselho Federal de Farmácia*, 1(8), 1–8.
- Sirigu, P., Sheaf, R., & Pinto, P. (1992). Human Meibomion Glands : The infrastructure of Acinar Cells as Viewed by Thin Section and Freeze-Fracture Transmission Electron Microscopies, 33(7).
- Smith, J. A., Albenz, J., Begley, C., Caffery, B., Nichols, K., Schaumberg, D., & Schein, O. (2007). The epidemiology of dry eye disease: Report of the epidemiology subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*, 5(2), 93–107. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70082-4](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70082-4)
- Smith, M. C. (2007). *Pharmaceutical Marketing- Strategy and Cases*. I. Healthcare.
- Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V. Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., ... Jones, L. (2017). TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocular Surface*, 15(3), 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
- Sullivan, B. D., Crews, L. A., Messmer, E. M., Foulks, G. N., Nichols, K. K., Baenninger, P., ... Lemp, M. A. (2014). Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: Clinical implications. *Acta*

- Ophthalmologica*, 92(2), 161–166. <https://doi.org/10.1111/aos.12012>
- Sullivan, D. A. (1994). *Lacrimal gland, tear film, and dry eye syndromes*. (Spring, Ed.), *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Torres, P. (2012). *Superfície ocular*. (S. P. de Oftalmologia, Ed.).
- Tsai, P. S., Evans, J. E., Green, K. M., Sullivan, R. M., Schaumberg, D. A., Richards, S. M., ... Sullivan, D. A. (2006). Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *British Journal of Ophthalmology*, 90(3), 372–377. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.080846>
- Tsubota, K., Yokoi, N., Shimazaki, J., Watanabe, H., Dogru, M., Yamada, M., ... Yamaguchi, M. (2016). New Perspectives on Dry Eye Definition and Diagnosis: A Consensus Report by the Asia Dry Eye Society. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.003>
- Valim, V., Trevisani, V. F. M., de Sousa, J. M., Vilela, V. S., & Belfort, R. (2015). Current Approach to Dry Eye Disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 49(3), 288–297. <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8438-7>
- Viau, S., Pasquis, B., Maire, M. A., Fourgeux, C., Grégoire, S., Acar, N., ... Joffre, C. (2011). No consequences of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency on the severity of scopolamine-induced dry eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 249(4), 547–557. <https://doi.org/10.1007/s00417-010-1576-6>
- Wang, I. J., Lin, I. C., Hou, Y. C., & Hu, F. R. (2007). A comparison of the effect of carbomer-, cellulose-, and mineral oil-based artificial tear formulations. *European Journal of Ophthalmology*, 17(2), 151–159. <https://doi.org/10.1177/112067210701700202>
- Wang, X., & Keh, H. T. (2017). Consumer susceptibility to cross-selling persuasion: The roles of self-construal and interpersonal harmony. *Journal of Retailing and Consumer Services*, 34(October 2016), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.jretconser.2016.10.008>
- WHO. (2009). Health in times of global economic crisis: implications for the WHO European Region. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-0500-3>
- Willis, R. M., Folberg, R., Krachmer, J. H., & Holland, E. J. (1987). The Treatment of Aqueous-deficient Dry Eye with Removable Punctal Plugs: A Clinical anti Impression-cytologic Study. *Ophthalmology*, 94(5), 514–518.

- [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(87\)33417-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(87)33417-7)
- Wirbelauer, C. (2006). Management of the red eye for the primary care physician. *American Journal of Medicine*, 119(4), 302–306. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.065>
- Wojtowicz, J. C., Butovich, I., Uchiyama, E., Aronowicz, J., Agee, S., Mcculley, J. P., & Uk, F. (2011). Placebo-controlled Clinical Trial of an Omega-3. *Cornea*, 30(3), 308–314.
- Wolffsohn, J., Bilkhu, P., Wolffsohn, T., & Langley, C. (2016). Identification of dry eye conditions in community pharmacy. *Pharmaceutical Journal*, 297(7892), S7–S10. <https://doi.org/10.1211/pj.2016.20201138>
- Wolffsohn, J. S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., ... Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocular Surface*, 15(3), 539–574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>
- Wolkoff, P., Nøjgaard, J. K., Franck, C., & Skov, P. (2006). The modern office environment desiccates the eyes? *Indoor Air*, 16(4), 258–265. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2006.00429.x>
- Wolkoff, P., Nøjgaard, J. K., Troiano, P., & Piccoli, B. (2005). Eye complaints in the office environment: Precorneal tear film integrity influenced by eye blinking efficiency. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(1), 4–12. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.016030>
- Yamada, M., Mochizuki, H., Kawai, M., Tsubota, K., & Bryce, T. J. (2005). Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *British Journal of Ophthalmology*, 89(7), 803–805. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.055822>
- Yap, M. (1991). Tear break-up time is related to blink frequency. *Acta Ophthalmologica*, 69(1), 92–94. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1991.tb01999.x>
- Zegans, M. E., Anninger, W., Chapman, C., & Gordon, S. R. (2002). Ocular manifestations of hepatitis C virus infection. *Current Opinion in Ophthalmology*, 13(6), 423–427. <https://doi.org/10.1097/00055735-200212000-00014>
- Zeind, C. S., & Sciences, H. (2014). Pharmacists' Role in the Healthcare System.
- Zhang, X., M, V. J., Qu, Y., He, X., Ou, S., Bu, J., ... Wu, H. (2017). Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms18071398>